



Contribution au contrôle de l'hadronthérapie et à la modélisation de la dose biologique

Etienne Testa

► To cite this version:

Etienne Testa. Contribution au contrôle de l'hadronthérapie et à la modélisation de la dose biologique. Instrumentations et Détecteurs [physics.ins-det]. Université Claude Bernard Lyon 1, 2014. tel-01306615

HAL Id: tel-01306615

<https://hal.science/tel-01306615>

Submitted on 25 Apr 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Mémoire
présenté
à l'**UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1**
pour l'obtention du diplôme d'**Habilitation à Diriger les Recherches**
par
Étienne TESTA

**Contribution au contrôle de l'hadronthérapie et à la modélisation
de la dose biologique**

Soutenue le 19 juin 2014 devant le jury composé de :

Mme Irène BUVAT	Rapporteur
M. Christian MOREL	Rapporteur
M. Philippe MORETTO	Rapporteur
M. Jérôme BAUDOT	Examineur
M. Yorick BLUMENFELD	Examineur
M. Guy CHANFRAY	Examineur

Table des matières

Remerciements	iii
Acronymes et abréviations	v
Introduction	1
1 Contrôle de l’hadronthérapie	3
1.1 Introduction	5
1.1.1 État de l’art du contrôle de l’hadronthérapie en 2006	6
1.1.2 Caractéristiques générales des rayonnements prompts	8
1.1.3 Stratégie générale de recherche	9
1.2 Mesures de rayonnements γ prompts	12
1.2.1 Introduction	12
1.2.2 Principe des dispositifs expérimentaux	14
1.2.3 Principaux résultats	16
1.2.4 Discussion et perspectives	24
1.3 Simulations des rayonnements secondaires	24
1.3.1 Comparaison avec les données mesurées	27
1.3.2 Amélioration des prédictions de Geant4	28
1.3.3 Comparaison GATE/Geant4-FLUKA	32
1.3.4 Discussion et perspectives	34
1.4 Conception d’une caméra collimatée pour l’hadronthérapie	35
1.4.1 Caméra sans temps de vol	36
1.4.2 Caméra avec temps de vol	37
1.4.3 Discussion et perspectives	39
1.5 Conception d’une caméra Compton	41
1.5.1 Conception de caméras à une et deux diffusions	41
1.5.2 Application à des conditions cliniques	44
1.5.3 Application en médecine nucléaire	48
1.5.4 Discussion et perspectives	49
1.6 Développements instrumentaux	51
1.6.1 Les caméras	51
1.6.2 L’hodoscope	53
1.7 Imagerie de Vertex d’Interaction	55
1.7.1 Étude de faisabilité par simulation Monte Carlo	55
1.7.2 Résultats expérimentaux	58
1.8 Quelques perspectives sur d’autres projets	59

TABLE DES MATIÈRES

1.8.1	Algorithme de prise de décision en condition clinique	59
1.8.2	Contrôle de l'énergie déposée dans le patient	63
1.8.3	Radiographie proton	65
1.9	Conclusion	68
2	Modélisation de la dose biologique	73
2.1	Contexte	75
2.1.1	Approches (essentiellement) analytiques	76
2.1.2	Approches Monte Carlo	79
2.2	Analyse théorique des deux principaux modèles de trace	80
2.2.1	Brève présentation des modèles	81
2.2.2	Spectres nano- et micro-dosimétriques	84
2.3	Développement du modèle Nanox	88
2.3.1	Préambule	89
2.3.2	Notations	91
2.3.3	Postulats du modèle	92
2.3.4	Approximations	97
2.3.5	Survie à une irradiation aux ions	101
2.3.6	Mise en œuvre du modèle	103
2.4	Résultats	105
2.4.1	Distributions d'énergies spécifiques	105
2.4.2	Prédictions du modèle dans le cas de la lignée V79	107
2.5	Conclusion	112
3	Annexe	115
	Conclusion	119
	Références	125
	Communications	135
	Sélection d'articles et CV	139
A	Contrôle de l'hadronthérapie	139
A.1	Prompt γ -ray monitoring (APL 2008)	139
A.2	Double scattering compton camera (IEEE 2010)	143
A.3	Single scattering compton camera (NIMA 2011)	152
A.4	Interaction Vertex Imaging (PMB 2012)	157
A.5	Machine-learning for prompt γ monitoring (PMB 2013)	173
A.6	Improvement of Geant4 for prompt γ monitoring (PMB 2014)	189
B	Modélisation de la dose biologique	217
B.1	Statistical effects of dose deposition in modelling of radiobiology efficiency (NIMB 2009)	217
B.2	Review on « Physics » for Radiobiology (sub. to NJP)	224
C	Curriculum vitæ	239

Remerciements

L'un des privilèges de la recherche est probablement de permettre aux chercheurs d'en apprendre tous les jours. Dans mon cas, cet apprentissage résulte avant tout de l'interaction avec mes collègues, à commencer par ceux qui m'ont formé pendant la thèse et qui m'ont communiqué leur enthousiasme pour la recherche. Je pense à Denis Dauvergne, Jean-Claude Poizat, Michel Chevallier du groupe CAS de l'IPNL mais également à Camille Cohen et Alain L'Hoir du groupe GPS de Jussieu.

Avec mon recrutement en tant que maître de conférences, j'ai eu la chance de poursuivre, avec le groupe CAS (Denis, Michel et Cédric Ray), l'aventure initiée pendant ma thèse et d'interagir de plus en plus avec Michaël Beuve du groupe PHABIO. La fusion des groupes CAS et PHABIO en 2008 a été la conséquence directe du plaisir que nous avons à travailler ensemble. Un grand merci à vous, ainsi qu'à Nicolas Freud et Jean Michel Létang du CNDRI puis du CREATIS (les groupes n'ont pas fusionné mais c'est tout comme!). Merci à vous pour tout ce que vous m'avez apporté, travailler avec vous est un privilège.

Merci aux post-doctorants - Jochen Krimmer, George Dedes, Nicolas Arbor - ainsi qu'aux doctorants et stagiaires que j'ai co-encadrés et avec lesquels j'ai également appris mon métier. Côté doctorants : Fabrice Le Foulher, Mauro Testa, Pierre Henriquet, Laurie Chollier, Marie-Hélène Richard, Frauke Roellinghoff, Valérian Reithinger, Marco Pinto, Micaela Cunha, Jean-Luc Ley et Brent Huisman et côté stagiaires : Loïc Lestand, Clément Mancuso, Romain Pascal, Boris Teyssier, Cédric Merlin, Tao Yao, Benjamin Boitrelle et Anne-Laure Péquegnot.

J'aimerais également remercier les personnes du groupe CAS-PHABIO que j'ai eu plaisir à côtoyer : Marcel Bajard, Anthony Coliaux, Julie Constanzo, Mireille Fallavier, Jean-Baptiste Mourgues et Béatrice Rayet.

Par ailleurs, sans le projet ETOILE de centre d'hadronthérapie et les deux financements CPER associés, le contenu de cette HDR n'aurait pas existé. J'ai donc une pensée particulière pour Joseph Remillieux à l'origine du projet ETOILE et du programme de recherche associé et pour Jean-Michel Moreau qui a pris sa suite.

Je remercie enfin les membres du jury de mon HDR qui ont dégagé un temps précieux pour la lecture du manuscrit et la soutenance. Leur retour sur le manuscrit et la soutenance m'ont permis de prendre encore un peu plus de recul sur mon travail. Merci à vous, Irène Buvat, Christian Morel, Philippe Moretto, Jérôme Baudot, Yorick Blumenfeld et Guy Chanfray.

À ma compagne, Véronique, qui m'a admirablement soutenu pendant cette période très particulière : l'accouchement de mon HDR (en plus de la charge habituelle de travail) et l'arrivée de notre petit Colas.

Acronymes et abréviations

AIM	Groupe « Applications Industrielles et Médicales » (LPC Caen)
AVIRM	Groupe « Application et Valorisation Interaction Matière » (LPC Clermont)
CAL	Centre Antoine Lacassagne
CAN	Couches et Amas dans les Noyaux (IPHC, Strasbourg)
CAS-PHABIO	Groupe « Collisions Atomiques dans les Solides » et « Physique Appliquée à la Biologie »
CIMAP	Centre de Recherche sur les Ions, les Matériaux et la Photonique
CNAO	Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (Pavie, Italie)
CREATIS	Centre de Recherche en Acquisition et Traitement de l'Image pour la Santé (Lyon)
ETOILE	Espace de Traitement Oncologique par Ions Légers dans le cadre Européen (Lyon)
GANIL	Grand Accélérateur d'Ions Lourds
GSI	Gesellschaft für Schwerionenforschung mbH (Darmstadt, Allemagne)
HIBMC	Hyogo Ion Beam Medical Center (Hyogo, Japon)
HIMAC	Heavy-Ion Medical Accelerator in Chiba (Chiba, Japon)
HIT	Heidelberger Ionenstrahl-Therapiezentrum (Heidelberg, Allemagne)
IBA	Ion Beam Application
INFN	Istituto Nazionale di Fisica Nucleare
IPNL	Institut de Physique Nucléaire de Lyon
LIRIS	Laboratoire d'InfoRmatique en Image et Systèmes d'information (Lyon)
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität (Münich, Allemagne)
MGH	Massachusetts General Hospital (Boston, États-Unis)
PRIMES	Physique Radiobiologie Imagerie Médicale et Simulations
PSI	Paul Sherrer Institute (Villigen, Suisse)
RIO	groupe « Rayonnement, Images, Oncologie » (CREATIS, Lyon)
WPE	Westdeutsche Protonentherapiezentrum Essen (Essen, Allemagne)

Tableau 1 – *Listes des acronymes des laboratoires (ou sociétés).*

ASIC	Application-Specific Integrated Circuit
BASTEI	Beta Activity measurementS at the Therapy with Energetic Ions
EBR	Efficacité Biologique Relative
ENLIGHT	The European Network for LIght ion Hadron Therapy
ENTERVISION	European training network in digital medical imaging for radiotherapy
ENVISION	European NoVel Imaging Systems for ION therapy
FLUKA	FLUktuierende KAskade
FOV	Field-Of-View
FRP	Fall-off Retrieval Position
GATE	Geant4 Application for Tomographic Emission
Geant4	GEometry ANd Tracking
GDR MI2B	Groupeement de recherche « Modélisation et Instrumentation pour l’Imagerie Biomédicale »
HF	Haute fréquence fournie par un accélérateur de faisceau pulsé (cyclotron)
ICRP	International Commission on Radiological Protection
IVI	Interaction Vertex Imaging
LEM	Local Effect Model
MKM	Microdosimetric Kinetic Model
MLEM	Maximum-Likelihood Expectation-Maximization
MLP	Most Likely Path
MU	Monitor Units
NTCP	Normal Tissue Complication Probability
PMMA	Polyméthacrylate de méthyle ($C_5H_8O_2$) _n
PRRH	Programme de Recherche Régional sur l’Hadronthérapie
SPT	Système de Planification de Traitement
TCP	Tumor Control Probability
TEL	Transfert d’Énergie Linéique
TEP	Tomographie à Émission de Positons
TEMP	Tomographie à Émission Monophotonique
TDC	Time-to-Digital Converter
TOF	Time-Of-Flight
ULICE	Union of Light Ion Centres in Europe
WEPL	Water-Equivalent Path Length

Tableau 2 – *Listes des abréviations.*

Introduction

Ce document présente les activités que j'ai menées de 2006 à 2012 au sein du groupe CAS-PHABIO de l'IPNL. Le domaine principal de recherche de ce groupe est depuis 2006 la physique appliquée à l'hadronthérapie avec deux activités majeures : l'imagerie nucléaire pour le contrôle du parcours des ions lors des traitements et la modélisation de la dose biologique pour la planification des traitements. Je me suis investi sur ces deux thématiques qui requièrent des compétences en développement instrumentaux, analyse de données, simulation Monte Carlo et modélisation numérique à l'interface avec la biologie. Ma contribution a porté essentiellement sur ces trois derniers points.

L'hadronthérapie est une technique de traitement des tumeurs cancéreuses par faisceau d'ions (essentiellement proton et carbone, jusqu'à présent). Le principal avantage physique des ions par rapport aux rayons γ de la radiothérapie conventionnelle est qu'ils présentent un dépôt d'énergie maximum en fin de parcours avec une dispersion latérale relativement faible. De plus, dans le cas des ions plus lourds que le proton (ions carbone par exemple), l'efficacité biologique du dépôt d'énergie est maximale dans la tumeur et proche de celle des photons dans les tissus sains. L'hadronthérapie est donc particulièrement indiquée pour les tumeurs radio-résistantes proches d'organes à risques.

Il existe actuellement dans le monde une bonne trentaine de centres de protonthérapie et six centres de traitements par ion carbone : HIMAC (Chiba, 1994), HIBMC (Hyogo, 2002), (Gunma, 2010), Lanzhou (2006), HIT (Heidelberg, 2010), CNAO (Pavia, 2012). À la fin de l'année 2011, près de 100 000 patients avaient été traités avec des faisceaux de particules¹ : $\sim 80\,000$ par protons, $\sim 10\,000$ par ions carbone, $\sim 2\,000$ par ions hélium, $\sim 1\,000$ par pions et ~ 400 avec d'autres types d'ions. Ces chiffres sont à comparer par exemple aux 200 000 nouveaux cancers diagnostiqués par an en France dont la moitié sont traités par radiothérapie conventionnelle (éventuellement couplée à de la chirurgie ou de la chimiothérapie). Malgré un développement considérable lors des 10 dernières années, l'hadronthérapie reste donc une technique émergente qui réclame des efforts de recherche et de développement soutenus, principalement sur les thématiques suivantes : l'accélération des ions, le contrôle de la dose, la modélisation des organes en mouvement, la modélisation de l'effet biologique et les études cliniques.

L'activité de recherche autour de l'hadronthérapie a été initiée à Lyon à la fin des années 90 par le projet ETOILE de centre de traitement par ion carbone. De nombreux laboratoires lyonnais se sont investis dans le programme de recherche associé à ce projet avec une approche multidisciplinaire : physique, informatique, biologique et mathématique. L'IPNL a rapidement participé à ce programme de recherche notamment avec le travail mené par Michaël Beuve (groupe PHABIO²) sur la modélisation du mouvement des organes et de l'effet biologique (travail initié en 2001, en collaboration avec le LIRIS). J'ai rejoint le groupe PHABIO en 2005 en tant

1. Patients statistics of the Particle Therapy Co-Operative Group

2. « Physique Appliquée à la Biologie »

qu'ATER pour travailler sur la fragmentation des ions carbone en hadronthérapie et c'est au cours de l'année 2006 que je me suis orienté vers la détection des rayons γ prompts pour le contrôle du parcours des ions, en étroite collaboration avec le groupe CAS³. Mon recrutement à l'IPNL en 2006 m'a permis de poursuivre ce travail avec une implication très forte du groupe CAS et la fusion des deux groupes CAS et PHABIO en 2008. Par ailleurs, les nombreuses discussions avec Michaël Beuve sur les modèles radiobiologiques m'ont conduit très vite à m'investir sur ce sujet et à participer au développement d'un nouveau modèle de prédiction de survie cellulaire (Nanox).

Ce manuscrit est composé de deux chapitres correspondant à mes activités liées au contrôle de l'hadronthérapie (au sens large) et à la modélisation de la dose biologique. Les principales activités liées au contrôle de l'hadronthérapie sont présentées de la manière suivante : i) les mesures et les simulations de rayonnements γ prompts qui ont mis en évidence l'intérêt de ces rayonnements pour le contrôle du parcours des ions lors d'une hadronthérapie, ii) la conception des différentes modalités de détection de rayonnements secondaires (caméra collimatée, caméra Compton et imagerie de vertex d'interaction) toutes couplées à un hodoscope de faisceau et, en perspective, iii) les axes de recherches initiés récemment avec des équipes du CREATIS et du centre de protonthérapie de Nice. Le deuxième chapitre du manuscrit présente tout d'abord une analyse des principaux modèles de prédictions de survie cellulaire. Les principes physiques de ces modèles sont notamment évalués à l'aide de spectres de nano- et de micro-dosimétrie obtenus par simulations Monte Carlo. Enfin, la dernière partie de ce chapitre présente le modèle Nanox de prédiction de la dose biologique développé avec Michaël Beuve : le formalisme du modèle et les premiers résultats obtenus avec la lignée cellulaire V79.

Une sélection d'articles et un curriculum vitæ sont fournis en annexe. Une liste de mes encadrements de thèses et de stages est donnée dans le curriculum vitæ avec une estimation du taux d'encadrement qui donne une idée de mon investissement dans les différentes activités présentées dans ce manuscrit. Les communications dont je suis co-auteur sont numérotées, les autres sont citées au format « 1^{er} auteur-année ».

3. « Collisions Atomiques dans les Solides » ; cette collaboration était d'autant plus naturelle que j'ai effectué ma thèse dans ce groupe (2005).

1 Contrôle de l'hadronthérapie

Sommaire

1.1	Introduction	5
1.1.1	État de l'art du contrôle de l'hadronthérapie en 2006	6
1.1.2	Caractéristiques générales des rayonnements prompts	8
1.1.3	Stratégie générale de recherche	9
1.2	Mesures de rayonnements γ prompts	12
1.2.1	Introduction	12
1.2.2	Principe des dispositifs expérimentaux	14
1.2.3	Principaux résultats	16
	Mise en évidence de la corrélation « γ prompts - parcours »	16
	Influence de l'angle de détection	18
	Influence des hétérogénéités sur le profil de γ prompts	18
	Apport du temps de vol dans le cas la protonthérapie	19
	Taux de comptage absolus	22
1.2.4	Discussion et perspectives	24
1.3	Simulations des rayonnements secondaires	24
1.3.1	Comparaison avec les données mesurées	27
1.3.2	Amélioration des prédictions de Geant4	28
	Premières études	28
	Ajustement des paramètres du modèle QMD	31
1.3.3	Comparaison GATE/Geant4-FLUKA	32
1.3.4	Discussion et perspectives	34
1.4	Conception d'une caméra collimatée pour l'hadronthérapie	35
1.4.1	Caméra sans temps de vol	36
1.4.2	Caméra avec temps de vol	37
1.4.3	Discussion et perspectives	39
1.5	Conception d'une caméra Compton	41
1.5.1	Conception de caméras à une et deux diffusions	41
	Caméra Compton à double diffusion	41
	Caméra Compton à simple diffusion	43
	Optimisation de l'absorbeur	43
1.5.2	Application à des conditions cliniques	44
1.5.3	Application en médecine nucléaire	48
1.5.4	Discussion et perspectives	49
1.6	Développements instrumentaux	51
1.6.1	Les caméras	51
1.6.2	L'hodoscope	53

1.7	Imagerie de Vertex d'Interaction	55
1.7.1	Étude de faisabilité par simulation Monte Carlo	55
1.7.2	Résultats expérimentaux	58
1.8	Quelques perspectives sur d'autres projets	59
1.8.1	Algorithme de prise de décision en condition clinique	59
1.8.2	Contrôle de l'énergie déposée dans le patient	63
1.8.3	Radiographie proton	65
1.9	Conclusion	68

1.1 Introduction

Quelle que soit la technique employée lors d'une radiothérapie, les incertitudes sur la distribution de dose dans le patient rendent nécessaire l'utilisation de marges lors de la planification du traitement pour s'assurer que l'ensemble de la tumeur reçoive la dose prescrite par le médecin. Le volume à irradier (PTV, Planning Target Volume) est donc sensiblement plus grand que le volume de la tumeur. Une des grandes voies d'amélioration des techniques de radiothérapie est la réduction du volume à irradier.

Dans le cas de la radiothérapie par rayons X, les incertitudes des traitements sont dominées par les incertitudes sur le positionnement du patient. La définition du volume à irradier (PTV) est donc relativement bien établie. On distingue deux types d'incertitudes de traitement [Knopf and Lomax, 2013] : les incertitudes systématiques et les incertitudes aléatoires qui tendent à se compenser d'une séance de traitement à une autre (sauf dans le cas d'un traitement hypofractionné¹). D'après la formule de van Herk de détermination des marges [van Herk et al., 2000], ces incertitudes sont respectivement pondérées par un facteur 2,5 (erreurs systématiques) et 0,7 (erreurs aléatoires).

En revanche, le volume à irradier est nettement plus difficile à définir dans le cas de l'hadronthérapie. En effet, l'avantage que représente le pic de Bragg en terme de conformation de la dose à la tumeur est également un défi majeur [Schlegel et al., 2006] puisque la position de ce pic est très sensible à la quantité et à la densité de matière rencontrée par les ions. Les sources d'incertitudes sur la position du pic de Bragg étant le plus souvent systématiques, on comprend bien la nécessité de définir des marges spécifiques pour chaque champ d'irradiation et en particulier des marges importantes dans la partie distale² du PTV. À titre d'illustration, les champs d'irradiation ne sont pratiquement jamais dirigés directement sur un organe à risque bien que le gradient de dose le plus élevé soit dans la partie distale du champ : les incertitudes sur le parcours des ions rendraient ce type de planification de traitement trop risqué.

En hadronthérapie, les sources d'incertitudes sont les suivantes :

- le positionnement du patient ; à noter que les erreurs de positionnement peuvent être considérées comme aléatoires ;
- la conversion des images CT (en unité Hounsfield, HU) en parcours des ions : l'atténuation des rayons X et l'interaction des ions avec la matière mettent en jeu des processus complètement différents ; deux matériaux avec des compositions différentes peuvent donc présenter des pouvoirs d'arrêt différents pour les ions tout en ayant la même valeur d'unité Hounsfield. L'erreur associée à cette conversion a été estimée à $\pm 1,1\%$ pour les tissus mous et $\pm 1,8\%$ pour l'os [Schaffner, 1997] ;
- l'efficacité biologique relative (EBR) : en protonthérapie, l'incertitude sur l'EBR des protons de basse énergie (non prise en compte à l'heure actuelle) conduit à une incertitude du parcours « effectif »³ de quelques millimètres [Carabe et al., 2012]. Cette incertitude est certainement plus importante lors des thérapies par ions carbone ;
- les changements morphologiques du patient au cours de la durée du traitement qui peut durer plusieurs semaines : réduction de la tumeur, perte ou prise de poids du patient, remplissage de cavités (nez, intestin, rectum, vessie, etc.).

Il est généralement admis que l'incertitude totale sur le parcours est de l'ordre de $\pm 3\%$ [Moyers

1. Traitement avec un nombre réduit de séances. Les traitements d'hadronthérapie sont effectués généralement en quelques dizaines de séances.

2. La partie distale est la zone la plus profonde de la tumeur pour un champ donné d'irradiation.

3. Parcours défini à partir du profil de dose biologique.

et al., 2001]. Ces sources d'incertitudes ont conduit au développement de système de contrôle par Tomographie à Émission de Positons (TEP) dès l'émergence de cette technique dans les années 70. En 2006, cette technique était la seule disponible dans le domaine clinique.

Par ailleurs, la tendance à un hypo-fractionnement des traitements rend leur contrôle en ligne particulièrement souhaitable puisqu'une correction de la dose délivrée lors des séances de traitement suivantes est difficile [Okada et al., 2010].

1.1.1 État de l'art du contrôle de l'hadronthérapie en 2006

La tomographie à émission de positons (TEP)⁴ a été étudiée à partir des années 70 à Berkeley [Tobias et al., 1977] pour contrôler le parcours des ions lors des traitements. Deux techniques ont été envisagées dès cette époque : la détection des émetteurs β^+ d'auto-activation⁵ et l'utilisation de faisceaux radioactifs (faisceau d'ions ^{11}C par exemple). Dans les deux cas, les émetteurs β^+ que sont les ions ^{11}C et ^{10}C conduisent à un maximum d'activité juste avant le pic de Bragg, ce qui est favorable pour le contrôle du parcours des ions.

Dans le cas de la protonthérapie, l'activité β^+ induite par l'irradiation résulte uniquement de l'activation des noyaux cible. Le taux d'activation par ion incident est donc plus faible, la distribution d'émetteurs β^+ plus plate le long du parcours des ions et l'influence de la composition des tissus importante [K. Parodi, 2005]. Enfin, la désintégration des principaux émetteurs β^+ pouvant durer plusieurs minutes, le métabolisme cellulaire conduit à une dispersion de l'activité (effet de « wash-out ») quel que soit le type de faisceau utilisé (protons [Knopf et al., 2009] et ions carbone [Tomitani et al., 2003]). Ces limitations physiques et biologiques rendent impossible la vérification du parcours des ions en comparant simplement les profils de dose et d'activité : le contrôle du parcours des ions nécessite la comparaison des distributions d'activité mesurées et simulées [Knopf and Lomax, 2013].

Le contrôle de l'hadronthérapie par imagerie TEP est aujourd'hui utilisé dans le domaine clinique et fait toujours l'objet de projets de recherches. On peut classer les différents types d'implantation de système TEP de la manière suivante :

- Faisceaux radioactifs : ce type de faisceau peut être utilisé soit pour effectuer un contrôle en ligne soit un contrôle du parcours des ions avant le traitement. Elle est étudiée au Japon avec un système de détection TEP composé de deux anneaux complets séparés d'un espace, compatible avec des contraintes d'encombrement liées à la salle de traitement [Tashima et al., 2012]. Ce système est une TEP en ligne (« In-beam PET »), c'est-à-dire que l'acquisition des données est effectuée pendant le traitement (pendant les pauses entre les extractions du faisceau).
- Faisceaux stables :
 - La TEP en ligne (« In-beam PET »). Un prototype (BASTEI) a été développé pour contrôler les 440 patients traités par faisceaux d'ions ^{12}C au centre GSI de Darmstadt en Allemagne. Ce prototype était constitué de deux têtes BGO de $42 \times 21 \text{ cm}^2$ [Enghardt et al., 2004]. Ce type d'étude a été récemment poursuivi dans le cadre du projet européen ENVISION.
 - La TEP en salle (« In-room PET »). D'après Shakirin *et al.*, ce type de TEP est un bon compromis entre le coût d'intégration du système et la qualité des données obtenues [Shakirin et al., 2011].

4. Une TEP mesure une distribution de radio-isotopes émetteurs β^+ . Elle est en général constituée d'un anneau de détecteurs qui enregistrent en coïncidence les interactions des deux photons d'annihilation des positons.

5. On appelle « auto-activation » l'activité β^+ générée par les réactions nucléaires.

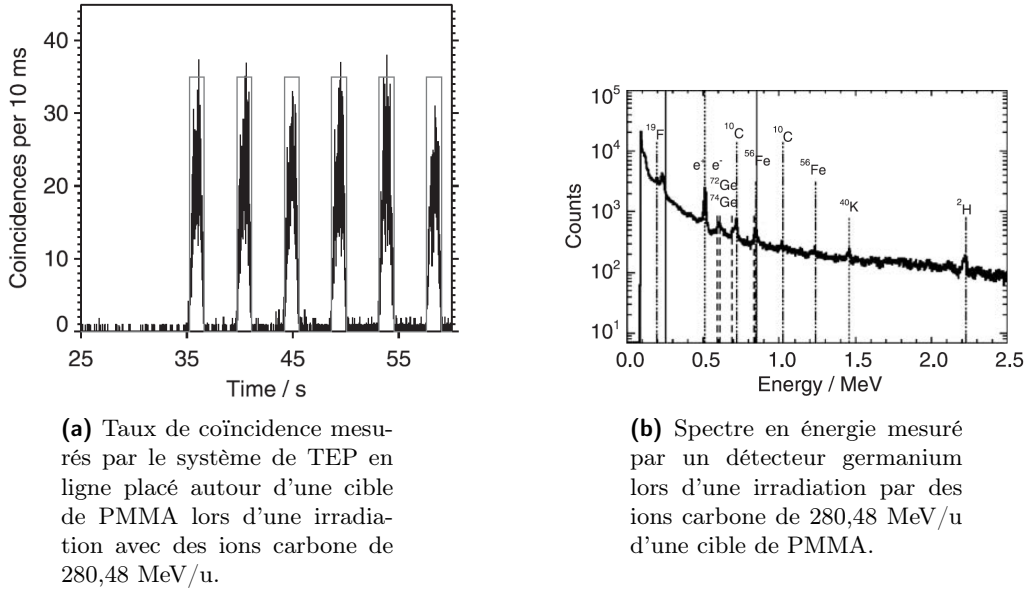


Figure 1.1 – Rayons γ prompts détectés lors d'une étude de TEP en ligne [Parodi et al., 2005].

– La TEP hors salle (« Off-Line PET »). C'est la méthode actuellement utilisée dans des centres cliniques comme HIT ou MGH.

Malgré les efforts considérables de développement d'une TEP en ligne pour l'hadronthérapie, il semblait de plus en plus probable en 2005-2006 que le contrôle serait effectué en salle ou hors salle, principalement pour des raisons financières.

Par ailleurs, l'idée d'utiliser les rayons γ prompts⁶ pour contrôler le parcours des ions était dans l'air depuis quelques années (on peut citer par exemple l'exposé de Stichelbaut *et al.* au PTCOG 2013 [Stichelbaut, 2003]). En effet, ces rayons γ prompts sont *a priori* corrélés au parcours des ions dans la matière (puisqu'ils sont produits presque instantanément lors des réactions nucléaires comme les émetteurs β^+) et leur taux de production semblait relativement important puisqu'ils aveuglaient le système de TEP en ligne développé au GSI (on peut voir notamment sur la figure 1.1 les taux de coïncidences fortuites dues aux rayons γ prompts ainsi que le spectre en énergie de ces γ [Parodi et al., 2005]).

En 2006, la détection des rayons γ prompts avec un faisceau de protons venait de faire l'objet d'un article d'une collaboration coréenne [Min et al., 2006]. On peut voir sur la figure 1.2(a) le système de détection composé d'un collimateur multi-couche (couches de paraffine et de carbure de bore (B_4C) pour, respectivement, ralentir et absorber les neutrons) et un scintillateur CsI. La figure 1.2(b) présente les profils de dose et les profils γ prompts obtenus avec des faisceaux de protons de 100, 150 et 200 MeV dans l'eau. On constate que les profils de dose et les profils de détection des rayons γ prompts sont bien corrélés avec une chute nette du taux de détection à la position du pic de Bragg. Par ailleurs, malgré le blindage considérable utilisé (environ 50 cm de paraffine et de B_4C), le rapport signal sur « background »⁷ n'est que de ~ 1 à « basse » énergie

6. Les rayons γ proviennent essentiellement de la désexcitation des noyaux excités produits lors des réactions nucléaires. Leur spectre d'énergie est constitué d'une composante continue qui s'étend jusqu'à ~ 10 MeV et de quelques raies de transitions nucléaires (e.g. les raies de 4,4 MeV et 6,13 MeV des noyaux ^{12}C et ^{16}O). Ils sont émis à des temps très inférieurs à la nanoseconde.

7. Comme on le verra plus tard, le signal est défini comme la différence du taux de détection avant et après la

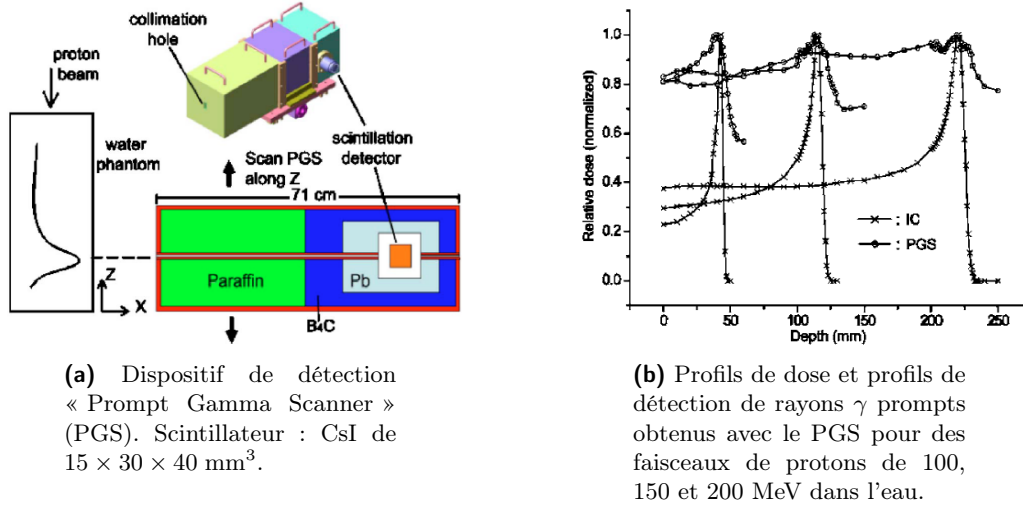


Figure 1.2 – Premiers profils de rayons γ prompts mesurés par Min et al. [Min et al., 2006].

(protons de 100 MeV) et décroît sensiblement à « haute » énergie ($\sim 0,25$ avec des protons de 200 MeV). Le « background » qui est dû essentiellement aux neutrons secondaires est donc un point clé de cette technique de contrôle du parcours des ions.

1.1.2 Caractéristiques générales des rayonnements prompts

Du point de vue général, il est intéressant de comparer les différents types de rayonnements prompts (rayons γ , particules chargées et neutrons) en terme de taux d'émission et de sections efficaces d'interaction (dans le patient et dans les détecteurs). Le tableau 1.1 donne les ordres de grandeur des taux relatifs d'émissions dans 4π (taux de $\gamma = 1$) pour un faisceau d'ions carbone ainsi que les ordres de grandeur des sections efficaces d'interaction des rayonnements prompts dans la matière. On constate que les taux d'émission de particules sont sensiblement supérieurs au taux d'émission de rayons γ . Ces résultats de simulations sont à considérer avec prudence puisque la comparaison des taux de détection mesurés et simulés met en évidence des écarts qui peuvent être de l'ordre de 100% (Geant4 9.4) : les simulations surestiment par exemple d'un facteur 2 les taux de détection de rayons γ (avec un dépôt d'énergie supérieur à 1 MeV) (cf. section 1.3.1). Par ailleurs, le taux d'émission relatif de particules (protons et neutrons) vers l'avant est bien supérieur à 4 (valeur moyenne sur les 4π stéradians), ce qui rend la détection de particules plus avantageuse d'un point de vue statistique.

Dans le cas d'un faisceau de protons, les taux d'émission de protons et de neutrons et surtout la quantité de protons qui émergent du patient sont inférieurs de plusieurs ordres de grandeur à ceux obtenus avec un faisceau d'ions carbone. La détection de rayons γ prompts est donc *a priori* la technique la plus prometteuse pour effectuer un contrôle en temps réel de la protonthérapie.

En ce qui concerne la probabilité d'interaction des rayonnements, elle ne doit être ni trop petite ni trop grande pour à la fois favoriser la probabilité de détection et limiter la probabilité d'interaction dans le patient (qui altère l'information véhiculée par le rayonnement). Les sections efficaces d'interaction des rayons γ et des neutrons sont du même ordre de grandeur :

chute du profil et le « background » correspond au taux de détection après la chute.

	Taux d'émission relatifs (dans 4π)	Sections efficaces d'interaction	
		électronique	nucléaire (inélastique)
γ	1	~ 10 b	négligeable
proton	~ 4	10^6 à 10^8 b	~ 10 b
neutrons	~ 4	\emptyset	

Tableau 1.1 – Taux d'émissions dans 4π relatifs (taux de $\gamma = 1$) pour un faisceau d'ions carbone (Geant4 9.4) et sections efficaces d'interaction des rayonnements prompts (sources : NIST (photons) et JAEA (neutrons)). On considère que les rayons γ prompts ont une énergie de l'ordre de quelques MeV et que les neutrons et les protons ont des énergies de l'ordre quelques dizaines (voire centaines) de MeV. Remarque : la section efficace de diffusion élastique des neutrons avec l'hydrogène et l'oxygène sont respectivement de 20 et 4 b de l'eV à 10 MeV environ (les diffusions inélastiques « neutron-oxygène » n'apparaissent qu'à partir de quelques dizaines de MeV).

elles conduisent à des probabilités d'interaction de l'ordre de 10% par centimètre de matière. La probabilité très élevée de diffusion inélastique des protons (sur un atome cible) conduit à une efficacité intrinsèque de détection de quasi 100% quel que soit le type de détecteur utilisé. En revanche, ces nombreuses diffusions dégradent l'information transportée par les protons et conduisent à l'arrêt des protons de plus faible énergie émis à la fin du parcours des ions incidents.

1.1.3 Stratégie générale de recherche

Lorsque j'ai commencé à travailler sur la fragmentation nucléaire dans le cadre de l'hadronthérapie en 2006⁸, le but était de compléter les bases de données de sections efficaces pour contribuer à l'amélioration de la planification de dose déposée lors de traitements par ions carbone. Ce travail a été effectué au sein d'une collaboration française entre les groupes AIM⁹ du LPC Caen, CAN¹⁰ de l'IPHC et CAS-PHABIO de l'IPNL, puis dans le cadre de la collaboration européenne FIRST (Italie, Allemagne et France). La première expérience réalisée en 2008 au GANIL avec un faisceau d'ions ^{12}C et des cibles de PMMA d'épaisseurs allant de 5 à 25 mm a ainsi fourni des taux de productions et les spectres en énergie et en angle des fragments chargés [1]. L'implication du groupe CAS-PHABIO sur les expériences suivantes a été nettement moindre, le groupe préférant se concentrer sur la thématique du contrôle du parcours des ions par détection des rayonnements prompts.

En effet, comme il a été mentionné en introduction de ce chapitre, cette thématique de recherche nous semblait faire partie des points cruciaux à étudier pour exploiter au mieux les qualités balistiques de l'hadronthérapie. La TEP en ligne développée au GSI avait permis de vérifier *a posteriori* l'irradiation des 440 patients traités dans ce centre expérimental. Mais l'avenir du contrôle de l'hadronthérapie nous semblait se trouver dans une mesure en « temps réel » du parcours des ions, à l'échelle d'un spot du traitement ou d'une tranche d'énergie. De plus, la désintégration des noyaux émetteurs β^+ ne fournit pas, par définition, une information instantanée

8. ATER dans le groupe PHABIO.

9. « Applications Industrielles et Médicales »

10. « Couches et Amas dans les Noyaux »

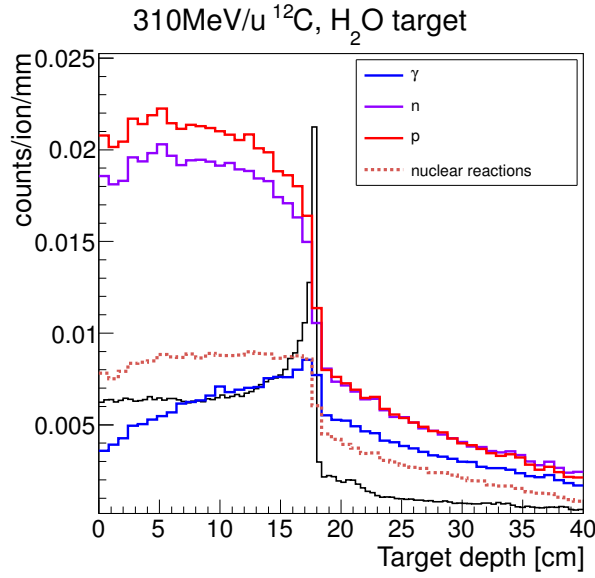


Figure 1.3 – Profil de dose (courbe noire) et profils d'émission de rayonnements prompts (γ , neutrons et protons) avec des ions carbone de 310 MeV/u dans du PMMA (simulation Geant4 9.4).

sur l'irradiation.

Nous nous sommes donc orientés vers la détection des rayonnements prompts émis à des échelles de temps très inférieures à la nanoseconde. Deux types de rayonnements prompts peuvent *a priori* être utilisés pour contrôler le parcours des ions :

- les rayons γ émis de manière quasi isotrope avec un spectre en énergie très large dont l'essentiel s'étend jusqu'à une dizaine de MeV,
- les neutrons et les particules chargées (principalement les protons) émis essentiellement vers les angles avant (*i.e.* à de petits angles par rapport à la direction du faisceau).

La figure 1.3 présente le profil de dose et les profils des rayonnements prompts avec des ions carbone de 310 MeV/u dans du PMMA (simulation Geant4 9.4). Elle met en évidence :

- la corrélation entre les profils de rayonnements prompts et le parcours des ions,
- la contribution importante des réactions secondaires induites principalement par les neutrons et les protons secondaires. Cette contribution est en particulier responsable de la croissance du profil jusqu'à la position du pic de Bragg et des émissions prompts (et de la queue du profil de dose) au-delà de la position du pic de Bragg des ions carbone. Les sections efficaces d'émission des rayons γ prompts sont quasi constantes sur un grand domaine d'énergie (comme les sections efficaces totales de réactions nucléaires inélastiques). Elles augmentent sensiblement à basse énergie autour de 10-20 MeV [Verburg et al., 2013] pour des protons et, pour des ions carbone, probablement autour de 20-30 MeV/u, comme c'est le cas des sections efficaces totales [Sihver et al., 1993, Hansen et al., 2012].

On peut également envisager la détection d'un autre type de rayonnement pour contrôler l'hadronthérapie : les rayons X de Bremsstrahlung générés par les électrons δ émis le long du parcours des ions incidents [Yamaguchi et al., 2012]. Le spectre en énergie de ces photons s'étend jusqu'à environ 200 keV. La figure 1.4 présente les profils simulés (simulations FLUKA) de rayons γ prompts (PG) et de rayons X de Bremsstrahlung (Brem.) obtenus avec des faisceaux de protons et d'ions carbone dans un fantôme anthropomorphique. Le système de détection est composé de 3 plans de détecteurs parfaits situés autour de la tête. Les courbes bleues et vertes correspondent respectivement aux distributions de positions à l'émission et à l'arrivée dans les détecteurs. On constate que le nombre de rayons X décroît rapidement en fonction de la profondeur de cible et que la corrélation entre leur distribution et la distribution de dose est moins forte que celle des

rayons γ prompts. Par ailleurs, le rapport des taux d'émission de rayons γ et de rayons X sont respectivement de ~ 10 et ~ 1 avec des faisceaux de protons et d'ions carbone.

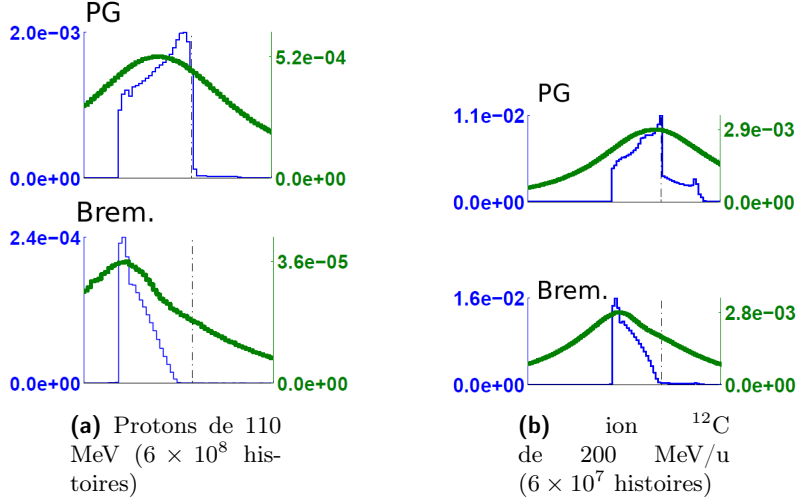


Figure 1.4 – Distribution de positions des rayons γ prompts (PG) et des rayons X de bremsstrahlung (Brem.) obtenus avec des faisceaux de protons (a) et d'ions carbone (b) dans un fantôme anthropomorphique (échelle linéaire). Le système de détection est composé de 3 plans de détecteurs parfaits situés autour de la tête. Courbes bleues : distributions à l'émission. Courbes vertes : distributions de positions d'arrivée dans le détecteur [Chin et al., 2013].

Quel que soit le type de rayonnement envisagé, les nombres d'ions délivrés à l'échelle d'un « pencil-beam », d'une tranche d'énergie ou de l'ensemble d'un traitement, sont des chiffres clés pour discuter de l'applicabilité d'une technique. Ces chiffres varient bien sûr d'un traitement à l'autre mais on peut déjà obtenir des ordres de grandeur à partir de plans de traitement particulier. Le tableau 1.2 présente les ordres de grandeurs pour des faisceaux de protons (traitement d'une tumeur de prostate) [Smeets et al., 2012] et par faisceau d'ions carbone (traitement d'une tumeur de la tête) [Krämer et al., 2000]. Pour un contrôle en temps réel de l'hadronthérapie, l'ordre de grandeur le plus important à retenir est le nombre moyen d'ions par « pencil beams » dans la partie distale de la tumeur : $\sim 10^8$ protons et $\sim 10^6$ ions carbone.

Plusieurs modalités de détection peuvent donc être envisagées pour contrôler le parcours des ions. Chaque modalité de détection présente des avantages et des inconvénients en terme de statistique, de résolution spatiale, de complexité, de coût, etc. Il nous a semblé intéressant d'investiguer à la fois la détection des rayons γ prompts et la détection des protons secondaires :

- la détection des rayons γ prompts peut en principe être utilisée avec tous les types de faisceaux d'ions,
- la détection des protons secondaires présente *a priori* l'avantage d'une statistique de comptage plus intéressante que la détection des rayons γ ; elle est néanmoins réservée aux faisceaux d'ions plus lourds que les protons puisque les protons secondaires doivent être issus du projectile pour qu'ils aient une chance de sortir de la cible.

En ce qui concerne la détection des rayons γ prompts, nous avons choisi de développer deux types de caméras : une caméra collimatée qui présente l'avantage d'une relative simplicité, garante d'une certaine robustesse, et une caméra Compton, plus innovante, dont le champ d'application peut s'étendre à l'imagerie nucléaire pour le diagnostic (projet ANR GamHadron).

Faisceau	Proton	Carbone
Localisation de la tumeur	Prostate	Cerveau
Volume de la tumeur		120 cm ³
Dose physique déposée lors de la fraction	2 Gy	1 Gy
Nombre d'ions délivrés	$3 \sim 10^{10*}$	7×10^8
Nombre de champs d'irradiation	2	1
Nombre de « pencil beams » par champ	~ 700	~ 10000
Nombre de tranches d'énergie par champ	~ 15	~ 40
Nombre moyen d'ions par tranche d'énergie	$\sim 2 \times 10^9*$	$\sim 2 \times 10^7$
Nombre moyen d'ions par « pencil beams »	$\sim \times 10^7*$	$\sim 7 \times 10^4$
Nombre moyen d'ions par « pencil beams » dans la partie distale de la tumeur	$\sim \times 10^8*$	$\sim \times 10^6*$

Tableau 1.2 – Caractéristiques d'irradiations par faisceau de protons (traitement d'une tumeur de prostate) [Smeets et al., 2012] et par faisceau d'ions carbone (traitement d'une tumeur de la tête) [Krämer et al., 2000]. Les chiffres avec une étoile ne sont pas tirés des références mais estimés en considérant que le nombre d'ions par « pencil beam » dans la partie distale est supérieur d'un ordre de grandeur à la moyenne sur l'ensemble d'une irradiation et que le nombre d'ions par « pencil beams » est typiquement 40 fois plus élevé avec des protons qu'avec des ions carbone.

Quelle que soit la modalité considérée, l'idée est de coupler le dispositif de détection de particules secondaires (rayons γ , protons secondaires) à un hodoscope de faisceau fournissant un étiquetage spatial et temporel des ions incidents. L'information spatiale permet de reconstruire les points d'émission des particules secondaires :

- intersection ligne-plan dans le cas de la caméra collimatée,
- intersection ligne-cône dans le cas de la caméra Compton,
- intersection de deux lignes dans le cas de l'imagerie de vertex d'interaction (détection des protons secondaires).

L'information temporelle permet d'effectuer une mesure de temps de vol pour réduire le bruit de fond dû aux neutrons dans le cas de la détection des rayons γ prompts. Les différentes modalités sont illustrées sur la figure 1.5.

En parallèle de ces développements instrumentaux, nous avons mené les études suivantes :

- la mesure des taux de détection de rayons γ prompts et de protons secondaires (et du bruit de fond associé) avec des faisceaux de différentes énergies et des cibles homogènes et hétérogènes : ces données sont importantes pour estimer la précision des différentes modalités à l'échelle d'un « pencil beam » ou d'une tranche d'énergie du traitement (section),
- l'optimisation des différentes caméras par simulations Monte Carlo (Geant4),
- l'évaluation et l'amélioration des modèles nucléaires utilisés dans Geant4.

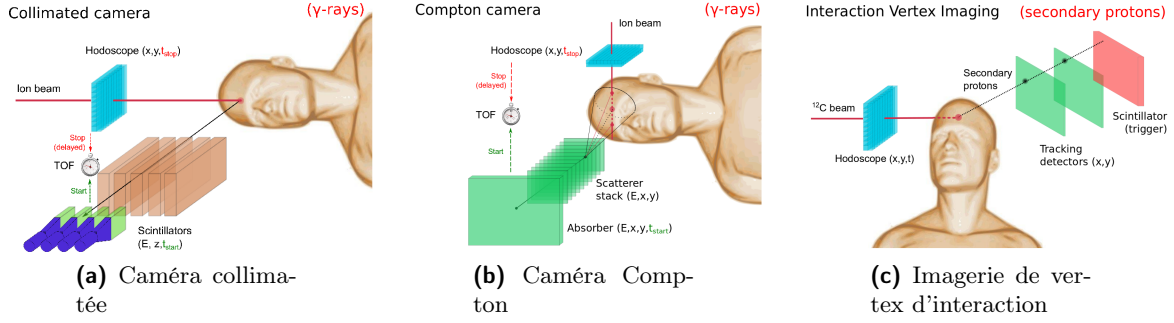


Figure 1.5 – Modalités développées par le groupe CAS-PHABIO pour le contrôle du parcours des ions lors d'une hadronthérapie. Toutes ces modalités utilisent un hodoscope de faisceau qui fournit un étiquetage spatial et temporel des ions incidents.

1.2 Mesures de rayonnements γ prompts

1.2.1 Introduction

Notre approche a été dans un premier temps d'effectuer des mesures avec :

- des faisceaux d'ions carbone,
- une mesure de temps de vol pour discriminer les rayons γ prompts du bruit de fond (essentiellement dû aux neutrons),
- des scintillateurs relativement volumineux (ex : un BaF₂ de 9 cm de diamètre et de 15 cm de long).

Deux raisons justifiaient l'utilisation des faisceaux d'ions carbone. La première raison est que ces recherches ont été initiées dans le cadre du projet ETOILE qui est un centre de traitement par ions carbone¹¹ ; la seconde est liée à la disponibilité des faisceaux car il est très difficile d'effectuer des expériences avec des faisceaux de protons de haute énergie en France et plus généralement en Europe.

La mesure de temps de vol nous paraissait, quant à elle, intéressante à investiguer dans le cadre de l'imagerie de contrôle de l'hadronthérapie pour plusieurs raisons. Plusieurs équipes de recherche avaient essayé de détecter des profils de rayons γ prompts sans mesure de temps de vol au GANIL (faisceau d'ions carbone) et ces équipes n'avaient observé qu'une augmentation des taux de détection sur l'ensemble de la cible, probablement à cause du bruit généré par les neutrons. Par ailleurs, l'article de Min *et al.* [Min *et al.*, 2006] avait mis en évidence l'importance du bruit de fond malgré un blindage important et l'utilisation d'un faisceau de protons (le bruit de fond attendu avec un faisceau d'ions carbone est sensiblement supérieur à celui qui est observé avec un faisceau de protons). L'intérêt principal du temps de vol était de s'affranchir du blindage volumineux aux neutrons de manière à rendre possible :

- l'utilisation d'une caméra multi-fentes et multi-détecteurs pour mesurer en une fois l'ensemble du profil de rayons γ prompts,
- l'augmentation de l'angle solide de détection (pour un champ de vue correspondant à une profondeur donnée dans la cible).

11. Ce projet a été le moteur, en France, des recherches sur l'hadronthérapie depuis une quinzaine d'années. Il a été à l'origine du projet France Hadron : un réseau national sur la recherche en hadronthérapie labellisé en avril 2012 « Investissement d'Avenir » et financé à hauteur de 15 M€.

Par ailleurs, la mesure de temps permet de comprendre *de facto* l'influence des différents paramètres du dispositif expérimental sur le bruit de fond.

Deux raisons sont également à l'origine de l'utilisation de scintillateurs volumineux : ils permettent d'avoir un angle solide relativement élevé, même à grande distance de la cible et l'énergie déposée par des rayons γ est proche de leur énergie incidente (absorption totale).

Les étapes de notre étude sur les faisceaux d'ions carbone ont été les suivantes :

- GANIL 2007 [2, 3]
 - mise en évidence de la corrélation entre le profil de rayons γ prompts et le parcours des ions carbone,
 - influence de l'angle de détection sur les taux de comptage de rayons γ prompts et de bruit de fond,
 - première estimation des taux de comptage.
- GANIL 2008
 - étude de l'information fournie par les neutrons rapides [4],
 - mise en évidence de l'influence des matériaux sur les taux de production de rayons γ prompts [5],
 - étude de l'influence de la taille de la cible [6],
 - estimation plus précise des taux de comptage et mesures en cibles minces pour différentes énergies de faisceau.
- GSI 2008/2009
 - mesure du profil de rayons γ prompts avec des ions carbone de haute énergie (énergie typiquement utilisée en thérapie) [4].

Dans un second temps, nous avons :

- effectué des expériences dans des centres de traitements, ce qui permet de travailler avec des caractéristiques de faisceaux utilisés en clinique : des faisceaux de protons au centre d'Essen (WPE, Essen, Allemagne) et d'ions carbone au centre d'Heidelberg (HIT, Heidelberg, Allemagne),
- utilisé des détecteurs plus adaptés à la mesure de profils γ prompts (détecteurs LYSO d'une largeur de quelques millimètres, comparable à la largeur d'une fente de collimation).

Ces études ont été les suivantes :

- GANIL 2010
 - mesure du profil de rayons γ prompts avec 4 détecteurs LYSO de 3 à 5 mm de largeur, 40 mm de haut et de 22 ou 50 mm d'épaisseur placés derrière un collimateur multi-fentes de 100 mm d'épaisseur [7].
- Essen 2011
 - mesure du profil de rayons γ prompts avec des faisceaux de protons de 160 MeV (détecteurs LYSO de 5 mm de largeur) [8].
- GSI 2012 [7]
 - Étude de la diffusion inter-détecteurs des rayons γ prompts.
 - Étude de l'influence des paramètres du collimateur sur le signal et le bruit de fond.
- HIT 2009, 2013 [7]
 - mesure de taux de comptage sur un simulateur de caméra Compton : un petit détecteur silicium en coïncidence avec un scintillateur LaBr₃ de 1 pouce [9].

1.2.2 Principe des dispositifs expérimentaux

Le principe de nos dispositifs expérimentaux est le même pour les différentes mesures sur les rayons γ (ou les neutrons) prompts. La différence principale entre les dispositifs utilisés est

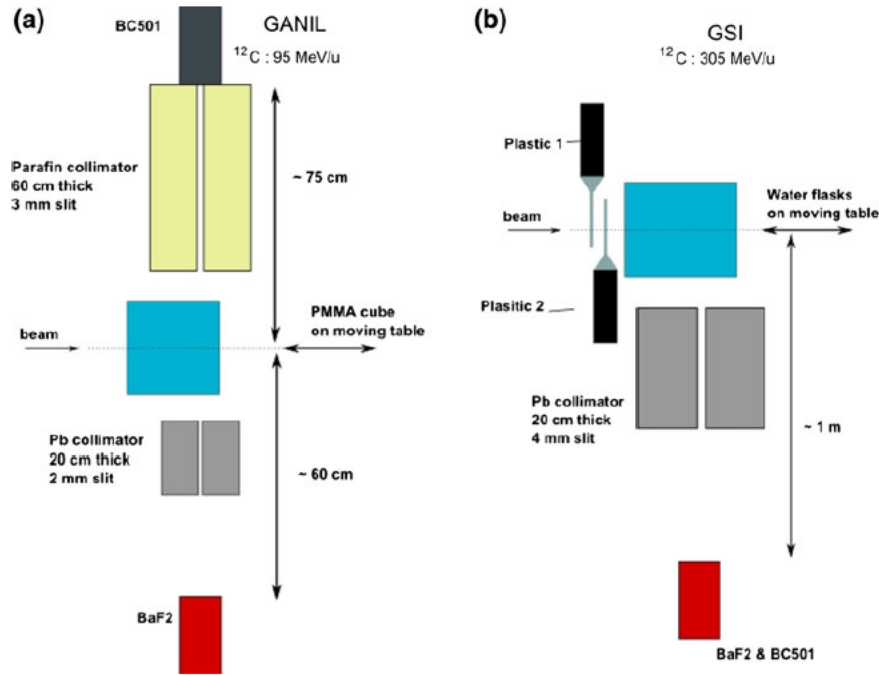


Figure 1.6 – Schéma des dispositifs expérimentaux utilisés au GANIL en 2008 (faisceau pulsé d'ions ^{12}C de 95 MeV/u) (a) et au GSI en 2009 (faisceau continu d'ions ^{12}C de 305 MeV/u) (b) [4].

la présence ou non d'un détecteur dans le faisceau (en amont de la cible) en fonction du type d'accélérateur utilisé : cyclotrons (GANIL, WPE) ou synchrotrons (GSI, HIT). La structure temporelle de ces faisceaux est la suivante :

- GANIL, WPE : faisceaux pulsés avec une fréquence de $\sim 12,5$ et ~ 100 MHz, respectivement (périodes de 80 ns et 10 ns) avec une durée de paquets d'ions de l'ordre de la nanoseconde,
- GSI, HIT : faisceaux composés d'une macrostructure et d'une microstructure :
 - macrostructure : périodes d'accélération et d'extraction de quelques secondes,
 - microstructure : paquets de quelques dizaines de nanosecondes arrivant toutes les 200 à 400 ns.

La figure 1.6 présente les dispositifs expérimentaux utilisés au GANIL et au GSI en 2008. Ils sont composés :

- d'une cible d'eau ou de PMMA ¹² placée sur une table de translation : la cible peut ainsi être déplacée le long de la direction du faisceau de manière à ce que le ou les détecteurs collimatés voient différentes profondeurs de la cible.
- d'un ou plusieurs scintillateurs collimatés pour détecter les rayons γ et éventuellement les neutrons. Ces scintillateurs sont placés à 90° de la ligne de faisceau sauf lors de la première expérience où des mesures à 60° et 120° ont été effectuées.
- une mesure de temps de vol effectuée avec le signal du scintillateur et un autre signal fourni soit par le signal haute fréquence de l'accélérateur (cyclotrons du GANIL ou de WPE), soit un scintillateur ou un hodoscope ¹³ interceptant le faisceau (synchrotrons de GSI ou de

12. Polyméthacrylate de méthyle, $(\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_2)_n$

13. Un hodoscope de faisceau mesure généralement la position des particules incidentes. Il peut également, pour

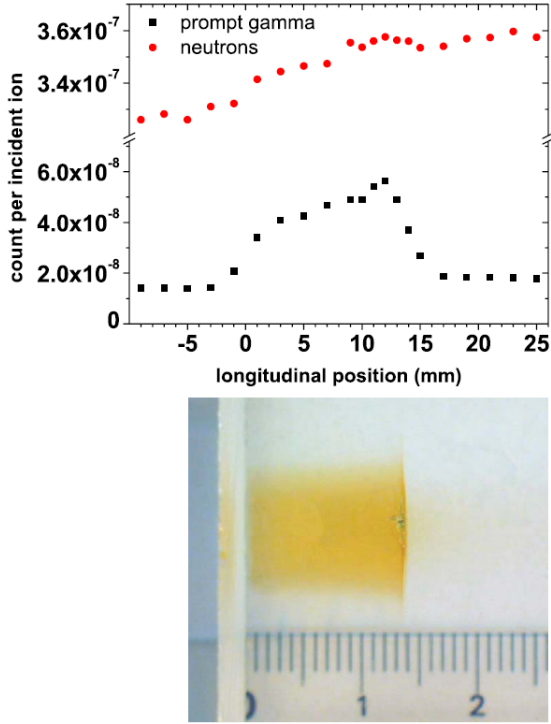


Figure 1.7 – En haut : taux de comptage obtenus avec un faisceau d'ions ^{13}C de 73 MeV/u dans une cible de PMMA (détecteur NaI de 5 cm de diamètre et de longueur). Carrés noirs : sélection de TOF centrée sur le pic de rayons γ prompts dans le spectre de temps de vol (voir spectre de temps de vol similaire à celui obtenu sur cette expérience, figure 1.8) ; Cercles rouges : sélection des événements arrivant après ce pic de rayons γ (il s'agit essentiellement d'événements induits par des neutrons). En bas : Photo à l'échelle de la cible de PMMA irradiée : le jaunissement dû à l'endommagement de la cible permet de mesurer directement le parcours des ions, de 14 mm [3].

HIT).

- d'un dispositif de mesure du nombre d'ions incidents : le scintillateur ou l'hodoscope (synchrotrons de GSI ou de HIT) ou un scintillateur positionné loin de la cible fournissant un nombre d'événements détectés proportionnel au nombre d'ions incidents. L'étalonnage de ce détecteur a été effectuée avec une cage de Faraday au GANIL et une chambre d'ionisation étalonnée au WPE.

1.2.3 Principaux résultats

Mise en évidence de la corrélation « γ prompts - parcours »

Le principal résultat de notre première expérience au GANIL en 2007 (faisceau d'ions ^{13}C de 73 MeV/u dans une cible de PMMA) est la mise en évidence de la corrélation entre le profil de γ prompts et le parcours des ions dans le cas d'un faisceau d'ions carbone (de basse énergie) [3]. La figure 1.7 présente les taux de comptage obtenus en fonction de la profondeur de cible pointée par le scintillateur collimaté (NaI) (seuil de 1 MeV sur l'énergie E_d déposée dans le détecteur). Les carrés noirs correspondent à une sélection de TOF centrée sur le pic de rayons γ prompts dans le spectre de TOF ; les cercles rouges correspondent à une sélection des événements arrivant après ce pic de rayons γ prompts : il s'agit donc d'événements induits principalement par des neutrons. Le spectre de TOF obtenu avec un détecteur collimaté visant à peu près au milieu du parcours des ions est présenté sur la figure 1.8 (détecteur visant à 8 mm de profondeur, $E_d > 1$ MeV).

Le parcours des ions est mis en évidence par le jaunissement de la cible dû à son endommagement (photo de la figure 1.8). On constate que le parcours des ions est de 14 mm et qu'il est bien corrélé au profil de γ prompts. On peut remarquer également au-delà du pic de Bragg un

certaines applications, fournir étiquetage en temps des particules.

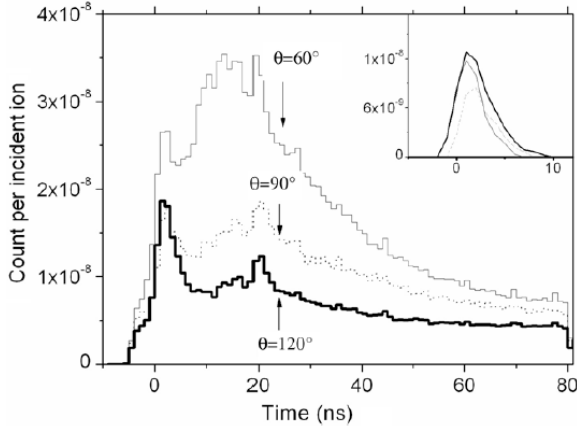


Figure 1.8 – Spectre de temps de vol mesurés avec trois angles de détections ($\theta = 120^\circ$, 90° et 60°) pour un détecteur collimaté visant à 8 mm de profondeur dans la cible de PMMA et un seuil sur l'énergie déposée dans le détecteur de 1 MeV. Détecteur : NaI de 5 cm de diamètre et de longueur situé à ~ 1 m de la cible. L'encart correspond aux spectres de temps de vol après soustraction du bruit de fond évalué avec un détecteur visant à une profondeur de 25 mm (c'est-à-dire derrière le pic de Bragg) [2].

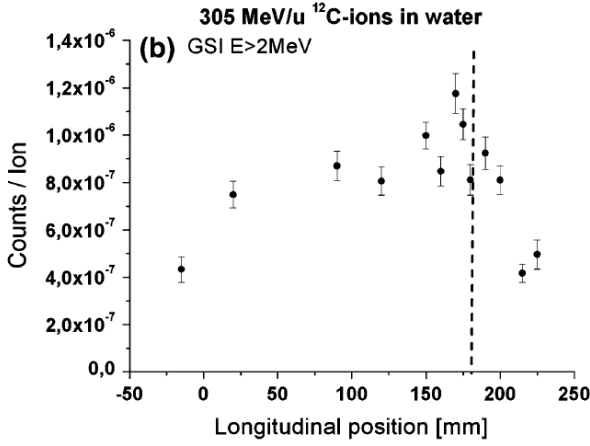


Figure 1.9 – Profil γ prompts obtenu avec des ions carbone de 305 MeV/u dans une cible d'eau (détecteur BaF_2 de 9 cm de diamètre et de 15 cm de long). Le parcours des ions est représenté par la ligne verticale en pointillés. Les barres d'erreur correspondent uniquement aux incertitudes statistiques [4].

léger jaunissement de la cible dû aux particules secondaires (protons, deutons...) générées par les réactions nucléaires.

Un profil des γ prompts a été mesuré l'année suivante à GSI avec des ions carbone de 305 MeV/u dans une cible d'eau (figure 1.9). Ce profil est bien corrélé au parcours des ions mais des incertitudes systématiques conduisent à des fluctuations importantes des taux de comptage, notamment au voisinage de la position du pic de Bragg. Ces fluctuations sont dues au fait que chaque point de mesure correspond à une acquisition différente et le taux de comptage est très sensible à des variations de faisceau. Dans ces mesures, le pic γ prompt observé sur le spectre de TOF (figure 1.16 28) se trouve en effet sur le front montant associé aux neutrons rapides. Une méthode de soustraction de bruit de fond développée récemment dans le cadre de la thèse de Marco Pinto permet d'améliorer sensiblement la qualité des profils obtenus (voir section 1.2.3).

Les taux de détection par ion incident ont permis dès ces premières expériences de discuter l'applicabilité clinique de la détection des γ prompts pour le contrôle de traitement par ions carbone : les taux de comptage ne sont pas suffisants pour envisager un contrôle à l'échelle d'un « pencil beam » avec une caméra collimatée (multi-fentes) mais un contrôle à l'échelle d'une tranche d'énergie semble envisageable :

- nombre d'ions moyens dans une tranche d'énergie : $\sim 2 \times 10^7$ (tableau 1.2),
- signal γ prompts : $\sim 2 \times 10^{-7}$ par ion incident,
- optimisation du système de détection avec notamment augmentation de l'angle solide de détection par fente de collimation : gain d'un ordre de grandeur sur les taux comptage,

- nombre de γ prompts attendus sur une tranche d'énergie : ~ 40 .

Le contrôle du parcours des ions à l'échelle d'une tranche d'énergie dans le cas d'une cible hétérogène n'est pas trivial puisque le parcours des ions des différents « pencil beams » n'est *a priori* pas tout à fait le même. Il semble néanmoins possible d'obtenir une information pertinente à l'échelle d'une tranche d'énergie [4].

Enfin, le scintillateur liquide (BC501) collimaté avec de la paraffine (figure 1.6a)) avait pour but d'obtenir une information sur le parcours des ions à partir des neutrons rapides. Aucune corrélation n'a été mise en évidence entre la détection de ces neutrons à 90° et le parcours des ions [4]. Il aurait peut-être été intéressant d'étudier la détection de neutrons rapides à plus petits angles par rapport à la direction du faisceau mais cela nous a semblé moins intéressant que la détection de protons secondaires (Interaction Vertex Imaging, section 1.7).

Influence de l'angle de détection

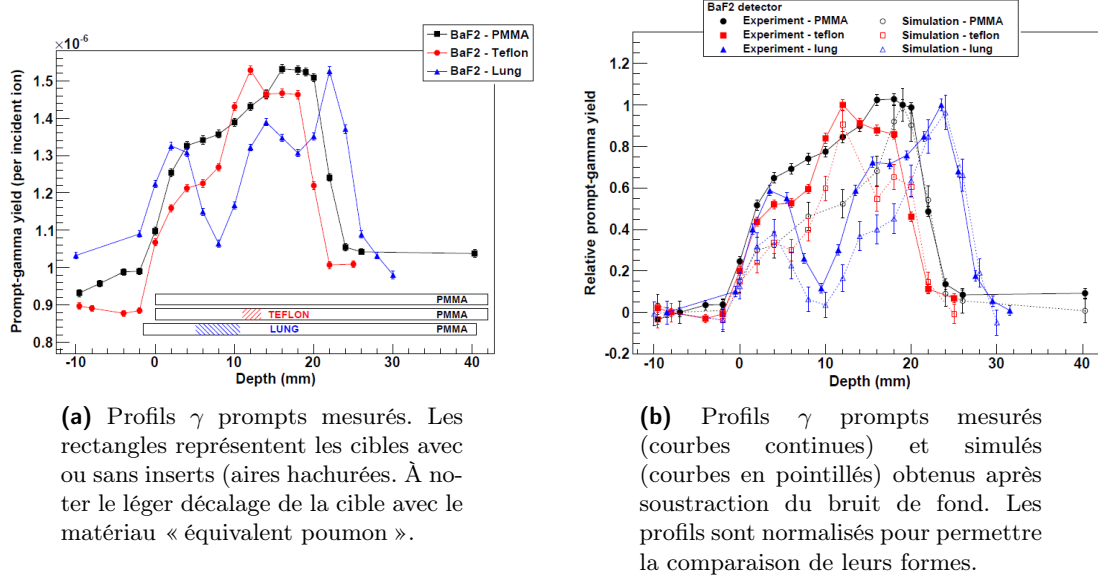
Vu l'importance du bruit de fond mesuré lors de la première expérience (figure 1.7), l'influence de l'angle de détection sur le rapport signal sur bruit a été étudié lors de l'expérience suivante. La figure 1.8 présente les spectre de temps de vol mesurés avec trois angles de détections ($\theta = 120^\circ$, 90° et 60°) pour un détecteur collimaté (NaI) visant à 8 mm de profondeur dans la cible de PMMA [2]. On voit clairement l'augmentation du bruit de fond à $\theta = 60^\circ$ et une diminution du bruit de fond à $\theta = 120^\circ$. Le signal γ prompt reste le même aux incertitudes de mesure près (encart de la figure). Du point de vue du bruit de fond (provenant de la cible), il serait donc avantageux de placer une caméra γ prompts à un angle supérieur à 90° . En pratique, cette idée n'a pas été approfondie : il nous est apparu plus important de poursuivre les mesures en optimisant le dispositif de détection car une caméra à un angle différent de 90° rend la technique sensible à des erreurs de parallaxe.

Influence des hétérogénéités sur le profil de γ prompts

Jusqu'à présent, les différentes équipes dans le monde s'intéressant aux rayons γ prompts ont mesuré des profils dans des cibles homogènes. Une étape importante vers l'application clinique de la détection des γ prompts est la mesure de profils avec des cibles hétérogènes relativement simples. Nous avons donc effectué une expérience avec une cible cubique de PMMA de 5 cm de côté dans laquelle ont été insérés deux types de matériaux : du téflon dont la densité est proche de celle de l'os et un matériau « équivalent poumon ». Le dispositif expérimental est similaire à celui présenté sur la figure 1.6. Ses principales caractéristiques sont les suivantes :

- 3 cibles : une cible homogène de PMMA ($\rho = 1,09 \text{ gcm}^{-3}$) de 5 cm de côté dans laquelle pouvaient être placés un insert de téflon (position $\sim 12 \text{ mm}$, $\rho = 2,09 \text{ g/cm}^3$, épaisseur = 2,04 mm) et un insert d'« équivalent poumon » (position $\sim 8 \text{ mm}$, $\rho = 0,195 \text{ gcm}^{-3}$, épaisseur = 5,6 mm). La cible est posée sur une table de translation.
- Un faisceau d'ions ^{12}C de 95 MeV/u du GANIL : cette énergie permet d'étudier l'influence de variations de densités situées dans les deux derniers centimètres avant le pic de Bragg (puisque ces ions ont un parcours de 2 cm dans le PMMA).
- 2 détecteurs posés l'un sur l'autre et situés à $\sim 60 \text{ cm}$ du faisceau : un BaF_2 hexagonal (50 mm de côté, 140 mm de long) et un NaI(Tl) (76 mm de diamètre, 76 mm de long).
- Un collimateur en plomb de 20 cm d'épaisseur dont la face d'entrée est située à $\sim 15 \text{ cm}$ du faisceau avec une fente de 2 mm.

La figure 1.10(a) présente les profils obtenus avec les trois cibles différentes. Les taux obtenus en amont de la cible mettent en évidence des fluctuations du bruit de fond de l'ordre de 10%



(a) Profils γ prompts mesurés. Les rectangles représentent les cibles avec ou sans inserts (aires hachurées). À noter le léger décalage de la cible avec le matériau « équivalent poumon ».

(b) Profils γ prompts mesurés (courbes continues) et simulés (courbes en pointillés) obtenus après soustraction du bruit de fond. Les profils sont normalisés pour permettre la comparaison de leurs formes.

Figure 1.10 – Profils γ prompts obtenus avec un faisceau d'ions carbone de 95 MeV/u. Trois cibles ont été utilisées : une cible de PMMA homogène de 5 cm de côté (courbes noires) dans laquelle pouvaient être placés un insert de téflon et un insert d'« équivalent poumon ». Le détecteur utilisé est un scintillateur BaF₂ de 9 cm de diamètre et de 15 cm de long. [5].

d'une acquisition à l'autre. Ces fluctuations conduisent non seulement à un décalage entre les profils mais également à une déformation de ces profils : chaque point des profils correspond en effet à une acquisition (une caméra complète permettra bien sûr de mesurer un profil complet en une seule acquisition). La méthode de soustraction de bruit de fond présentée dans la section a été appliquée de manière à s'affranchir de ces fluctuations et à obtenir des taux de γ prompts. La figure 1.10(b) présente les profils obtenus ainsi que les profils simulés avec Geant4 (version 9.6.1). Nous reviendrons sur ces simulations dans la section 1.3.1. En ce qui concerne les mesures, les profils sont en très bon accord : les taux mesurés au début de la cible et juste avant le pic de Bragg sont quasi identiques. Les taux varient nettement à la position des inserts : une chute à la position du matériau « équivalent poumon » et un pic à la position du téflon.

Comme les parcours des ions ne peuvent être directement obtenus à partir des profils γ prompts, une comparaison plus générale entre les parcours simulés des ions et la longueur des profils mesurés et simulés est présentée dans le tableau 1.3. La longueur des profils γ prompts est définie comme étant l'intervalle entre les positions à mi-hauteur de l'augmentation (au niveau de l'entrée de la chute) et de la chute (au niveau du pic de Bragg). Les longueurs de profils mesurés et simulés sont en accord au millimètre près dans le cas des cibles de PMMA et PMMA-téflon. Dans le cas de la cible « équivalent poumon », il existe une erreur systématique de l'ordre de 2 mm à cause d'un léger décalage entre les points mesurés et simulés.

Apport du temps de vol dans le cas la protonthérapie

IBA mène depuis plusieurs années un programme de recherche et développement d'une caméra « γ prompts » pour la protonthérapie. Leur travail a essentiellement porté jusqu'à présent sur

Target	Ion range (mm)	Prompt- γ profile length (mm)	
	Simulation	Experiment (BaF ₂)	Simulation (BaF ₂)
PMMA	22.2	21.79 ± 0.09	22.07 ± 0.36
PMMA-teflon	21.0	19.91 ± 0.09	20.77 ± 0.35
PMMA-lung	26.7	24.31 ± 0.10	26.10 ± 0.33

Tableau 1.3 – Parcours des ions (simulés) et longueur des profils γ prompts mesurés et simulés avec des ions ^{12}C dans trois cibles différentes. Les incertitudes données dans le tableau correspondent uniquement aux incertitudes statistiques. Les erreurs systématiques sont estimées à 1 mm dans le cas des cibles PMMA et PMMA-téflon et 2 mm dans le cas de la cible « équivalent poumon » (les points mesurés et simulés sont en effet légèrement décalés) [5].

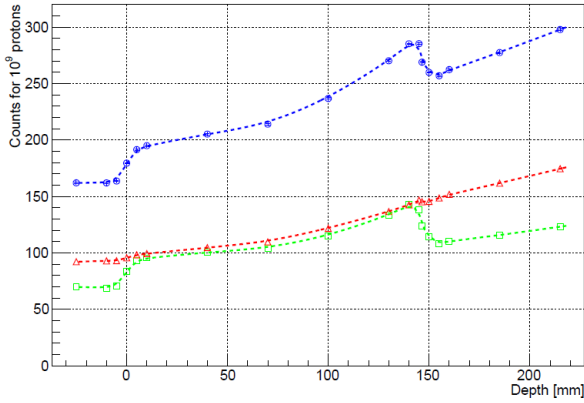


Figure 1.11 – Profils γ prompt sans TOF (cercles bleus), avec TOF (carrés verts) et la différence entre les deux profils avec et sans TOF. Les courbes en pointillés correspondent à des ajustements de fonctions NURBS. L'origine de l'axe des abscisses correspond à l'entrée de la cible. Les barres d'erreurs sont confondues avec la taille des symboles [8].

le développement d'une caméra simple-fente¹⁴ (« slit camera » ou « knife-edge » camera) dans le cadre de la thèse de Julien Smeets [Smeets, 2012]. Le groupe CAS-PHABIO et IBA sont en contact depuis 2008 et c'est assez naturellement qu'une collaboration s'est mise en place en 2011 autour du co-encadrement d'une thèse sur la comparaison des deux types de caméras collimatées (thèse de Frauke Roellinghoff) : la caméra simple-fente (IBA) et la caméra multi-fente avec TOF (CAS-PHABIO) (voir section 1.4).

Un point important dans le développement de la caméra multi-fente avec TOF est l'apport du temps de vol en terme de précision sur la détermination des positions des « bords » du profils γ prompts correspondant à l'entrée de la cible et au pic de Bragg [8].

Une expérience a donc été effectuée au centre de protonthérapie d'Essen (WPE) (en cours de « commissioning ») avec le dispositif expérimental suivant :

- un faisceau de 160 MeV,
- une cible cylindrique de PMMA de 150 mm de diamètre et 200 mm de long (placée sur une table de translation pour effectuer un scan du profil des rayons γ prompts des ions),
- un collimateur en tungstène de 100 mm d'épaisseur, 4 mm de fente, situé à 200 mm de la ligne du faisceau,
- un détecteur LYSO de 25 mm de hauteur, 50 mm d'épaisseur et 5 mm de large avec un seuil en énergie de 1 MeV.

La figure 1.11 présente les profils γ prompt sans TOF (cercles bleus), avec TOF (carrés verts)

14. Le principe de fonctionnement est similaire à celui d'une chambre noire : le trou est remplacée par une fente.

et la différence entre les deux profils. La sélection par TOF réduit sensiblement l'amplitude du bruit de fond tout en laissant l'amplitude du signal intacte. À noter que le facteur de réduction du bruit de fond, proche de 0,4, correspond au rapport de la fenêtre de TOF sur la période du cyclotron : il se trouve en effet que les conditions expérimentales conduisaient à un spectre de TOF plat pour le bruit de fond.

La détermination des positions des « bords » du profil de rayons γ prompts est effectuée de la manière suivante (« méthode d'ajustement d'un profil de référence ») :

- définition du profil de référence obtenu avec une statistique élevée (la moitié de la statistique acquise lors de l'expérience). Lors d'une application clinique, ce profil devra probablement être généré par simulations,
- ajustement sur ce profil de 2 fonctions « spline » (« uniform rational third-order b-spline ») : une fonction décrivant la région de l'entrée dans la cible, l'autre fonction décrivant la région du pic de Bragg. Cet ajustement permet d'interpoler le profil entre les points mesurés. Les positions de ces 2 fonctions (suivant la profondeur de la cible) fournissent, par définition, les positions des « bords » du profil γ prompts.

La précision sur la détermination de ces positions est estimée avec la procédure suivante :

- définition de paquets de données correspondant à un nombre donné de protons et création des sous-profils γ prompts associés,
- ajustement des 2 fonctions « spline » sur ces sous-profils,
- estimation de la précision de la détermination de la position des « bords » des profils γ prompts : cette précision est définie comme l'écart-type de la distribution des positions de chaque fonction « spline » (sur les sous-profils).

Comme le nombre de paquets de données est limité par la statistique acquise lors de l'expérience, une étude complémentaire a été effectuée en générant des sous-profils à partir du profil de référence avec une statistique de Poisson.

La figure 1.12 présente la précision σ_{FO} obtenue sur la position de la chute du profil de rayons γ prompts au voisinage du pic de Bragg. La précision sur la position de l'entrée σ_E dans la cible est environ deux fois plus élevée que la précision σ_{FO} . Les principaux résultats sont les suivants :

- Les précisions obtenues à partir de paquets de données et des statistiques poissonniennes sont en bon accord.
- Des positions aberrantes (« outliers ») apparaissent à faibles statistiques (avec un nombre d'ions incidents $N_{ions} < 5 \times 10^9$ pour ce dispositif de détection). Ces positions aberrantes sont définies comme étant des positions à plus de 3σ de la moyenne de la distribution.
- La sélection de TOF permet de réduire sensiblement la fraction de positions aberrantes à faibles statistiques ($5 \times 10^8 < N_{ions} < 5 \times 10^9$).
- La précision suit un comportement linéaire avec une pente de -1/2 en échelle log-log. Ceci tend à montrer que la précision est principalement déterminée par le rapport contraste sur bruit. La précision σ_e associée à un bord du profil (« edge ») suit en fait la loi suivante :

$$\sigma_e \propto \frac{\sqrt{B_e}}{C_e} = \frac{1}{\sqrt{N_{ions}}} \quad (1.1)$$

où B_e et C_e correspondent respectivement à l'amplitude du bruit de fond et au contraste.

- L'amélioration de la précision avec TOF correspond à l'amélioration obtenue en utilisant 1,7 fois plus de protons (à la fois à l'entrée de la cible et dans la région du pic de Bragg). La valeur attendue d'après l'équation 1.1 est d'environ 2,2, ce qui tend à montrer que la pente du bruit de fond fournit une information sur le positionnement du profil (la pente du bruit de fond est plus faible avec TOF que sans TOF). À noter que dans le cas d'un changement

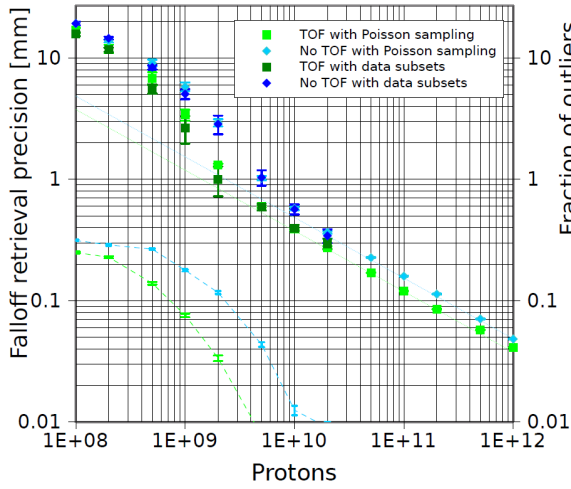


Figure 1.12 – Précision (1σ) sur la position de la chute du profil de rayons γ prompts au voisinage du pic de Bragg. Résultats obtenus avec et sans TOF et en utilisant des échantillons de données expérimentales et des fluctuations poissonniennes. Les fractions de positions aberrantes (« outliers ») sont représentées par des lignes en pointillées [8].

morphologique, seule la position du pic de Bragg varie (la composante associée au bruit de fond est *a priori* inchangée) ; le bénéfice du TOF dépend donc du type de déviation considérée.

- La précision obtenue avec une caméra réaliste à l'échelle d'un « pencil beam » serait respectivement de 2 et 1 mm sur les positions de l'entrée de la cible et de la chute autour du pic de Bragg ; on suppose pour cela une augmentation de l'efficacité de détection d'un ordre de grandeur et un nombre de protons dans le « pencil beam » de 2×10^8 . La précision sur la longueur du profil de rayons γ prompts serait donc de 2,2 mm avec TOF.

Taux de comptage absolus

Avec l'ensemble des données expérimentales obtenues lors de nos différentes campagnes de mesures, il nous est apparu important de proposer une revue des taux de γ prompts obtenus qui peuvent servir de référence pour valider des simulations et concevoir différents types de caméras γ prompts.

Pour nous affranchir de l'influence des différents paramètres des dispositifs expérimentaux (paramètres géométriques, type de détecteur, transparence du collimateur), nous avons défini les grandeurs suivantes :

$$FOV_{d.u.} = p(1 - f) \left(1 + \frac{d_1}{D} \right) \quad (1.2)$$

$$\Omega_{d.u.} = \frac{H}{L} \frac{s}{D + d_1} \quad (1.3)$$

où :

- $FOV_{d.u.}$ est le champ de vue d'une fente au niveau de la ligne de faisceau,
- $\Omega_{d.u.}$ l'angle solide de détection déterminé par une fente vis-à-vis d'une source ponctuelle placée au milieu de la fente (voir figure 1.13),
- H est la hauteur de caméra (direction orthogonale au plan du schéma de la figure 1.13),
- $f = (p - s)/p$ est le facteur de remplissage.

Le champ de vue correspond à la largeur à mi-hauteur de la réponse trapézoïdale d'une fente de collimation, c'est-à-dire l'histogramme $H_{d.u.}$ des positions à l'émission des photons détectés (trapèze jaune sur la figure 1.13). Cet histogramme a une hauteur normalisée à 1, une petite

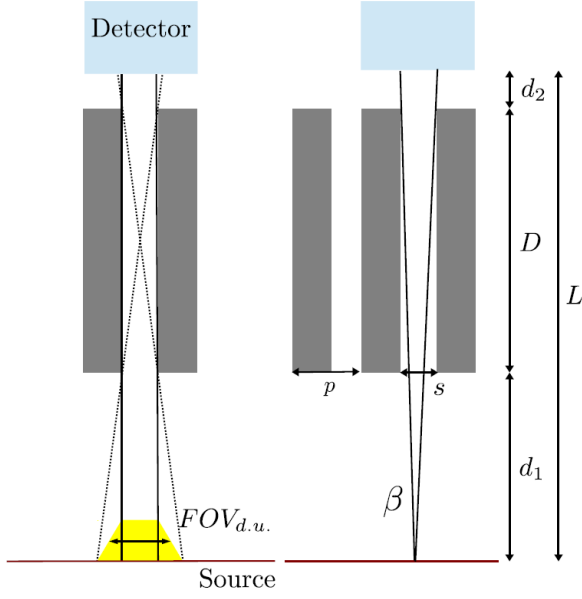


Figure 1.13 – Paramètres d'une caméra collimatée et définition du champ de vue d'une fente ($FOV_{d.u.}$) [10].

base qui correspond à la largeur de la fente et une grande base ($FOV_{d.u.}^{max}$) égale à la petite base plus deux longueurs de pénombre.

Le produit de ces deux grandeurs correspond à ce qu'on peut appeler une efficacité de détection (CE) (à un facteur 4π près) :

$$CE = \frac{\Omega_{d.u.}}{4\pi} \times FOV_{d.u.} \quad (1.4)$$

$$= \frac{Hp^2(1-f)^2}{4\pi LD} \quad (1.5)$$

On peut donc obtenir en théorie des taux normalisés de γ prompts en divisant le nombre d'événements détectés (au-delà d'un certain seuil en énergie) par le nombre d'ions incidents, l'efficacité de collection (CE) et l'efficacité intrinsèque du détecteur (ϵ_i).

Ces grandeurs ont été calculées par simulations Monte Carlo pour prendre en compte la transmission d'une partie des rayons γ à travers le collimateur :

- géométrie simulée : dispositif expérimental avec une source linéaire de rayons γ prompts à la position du faisceau,
- données enregistrées : histogramme $H_{d.u.}$ des positions à l'émission des photons ayant déposé une quantité d'énergie supérieure à un certain seuil (en l'occurrence 1 MeV).

Si on néglige les photons traversant le collimateur, le produit $CE \times \epsilon_i$ est donné par :

$$CE \times \epsilon_i = \frac{N_{det}}{N} \quad (1.6)$$

où N_{det} et N correspondent respectivement au nombre de photons détectés et au nombre de photons émis au centre de la fente (sur une longueur petite devant la largeur de la fente).

Pour prendre en compte les photons qui traversent le collimateur, on définit le facteur de

correction C_t suivant :

$$C_t = \frac{\int_{-FOV_{d.u.}^{max}/2}^{-FOV_{d.u.}^{max}/2} H_{d.u.}(z) dz}{\int_{-\infty}^{+\infty} H_{d.u.}(z) dz} \quad (1.7)$$

Ce facteur de correction est inférieur à $\sim 10\%$ sur l'ensemble des dispositifs expérimentaux utilisés.

La figure 1.14 présente les profils γ prompts par ion incident obtenus avec différents dispositifs expérimentaux sur des faisceaux de protons et d'ions carbone. Ces profils correspondent à des taux de γ prompts détectés avec un seuil sur l'énergie déposée dans le détecteur de 1 MeV (quel que soit le détecteur). Le bruit de fond a été soustrait par une méthode de soustraction utilisant le spectre de TOF.

L'accord entre les profils est tout à fait satisfaisant. D'un point de vue physique, on constate qu'on n'observe pas de rayons γ prompts secondaires (induits par exemple par les neutrons secondaires) avec les faisceaux de protons et les faisceaux d'ions carbone de basse énergie alors que ces rayons γ secondaires représentent la moitié des rayons γ détectés au niveau du pic de Bragg à haute énergie (HIT 310 MeV/u).

1.2.4 Discussion et perspectives

Le tableau 1.4 propose une revue des mesures de rayonnements γ prompts dans le cadre du contrôle de l'hadronthérapie depuis 2006. Les mesures ont été effectuées essentiellement avec des faisceaux de protons et des scintillateurs pour déterminer des spectres d'énergie de γ prompts par ion incident. Dans le cas de la mesure de profils, les scintillateurs sont bien sûr collimatés pour obtenir une information sur la direction des photons détectés. À noter l'utilisation de détecteurs avec une bonne résolution en énergie (GeHP et LaBr₃) pour des études de spectrométrie. Polf *et al.* ont ainsi montré que l'amplitude de la raie de l'oxygène 16 à 6,13 MeV était proportionnelle à la concentration d'oxygène dans la cible (cible d'eau avec une concentration variable de sucre) [Polf *et al.*, 2013] (figure 1.15). En combinant les trois mesures (énergie, position et temps de vol), Verburg *et al.* ont mis en évidence des formes différentes de profils γ prompts en fonction de la raie considérée [Verburg *et al.*, 2013]. La soustraction du bruit de fond a été effectuée par Smeets *et al.* en effectuant simplement la différence des spectres obtenus avec le collimateur fermé puis ouvert. Une méthode de soustraction utilisant le temps de vol a été proposée par Pinto *et al.* en supposant que la forme du spectre de temps de vol du bruit ne change pas le long du profil de rayons γ prompts [11]. Le temps de vol est plus simplement utilisé pour réduire le bruit de fond en effectuant une sélection des événements correspondant au pic de γ prompts dans le spectre de temps de vol.

Il faut savoir que de nombreuses sections efficaces de transitions γ ont été mesurées dans le cadre de recherches en astrophysique. Ces mesures peuvent permettre de contraindre les modèles d'émission des γ . Mais ces raies ne semblent pas dominer le spectre d'émission (cf. figure 1.15). Des mesures de spectre avec différents matériaux d'intérêt clinique sont donc nécessaires à l'avenir pour améliorer les modèles ou étalonner les techniques de détection.

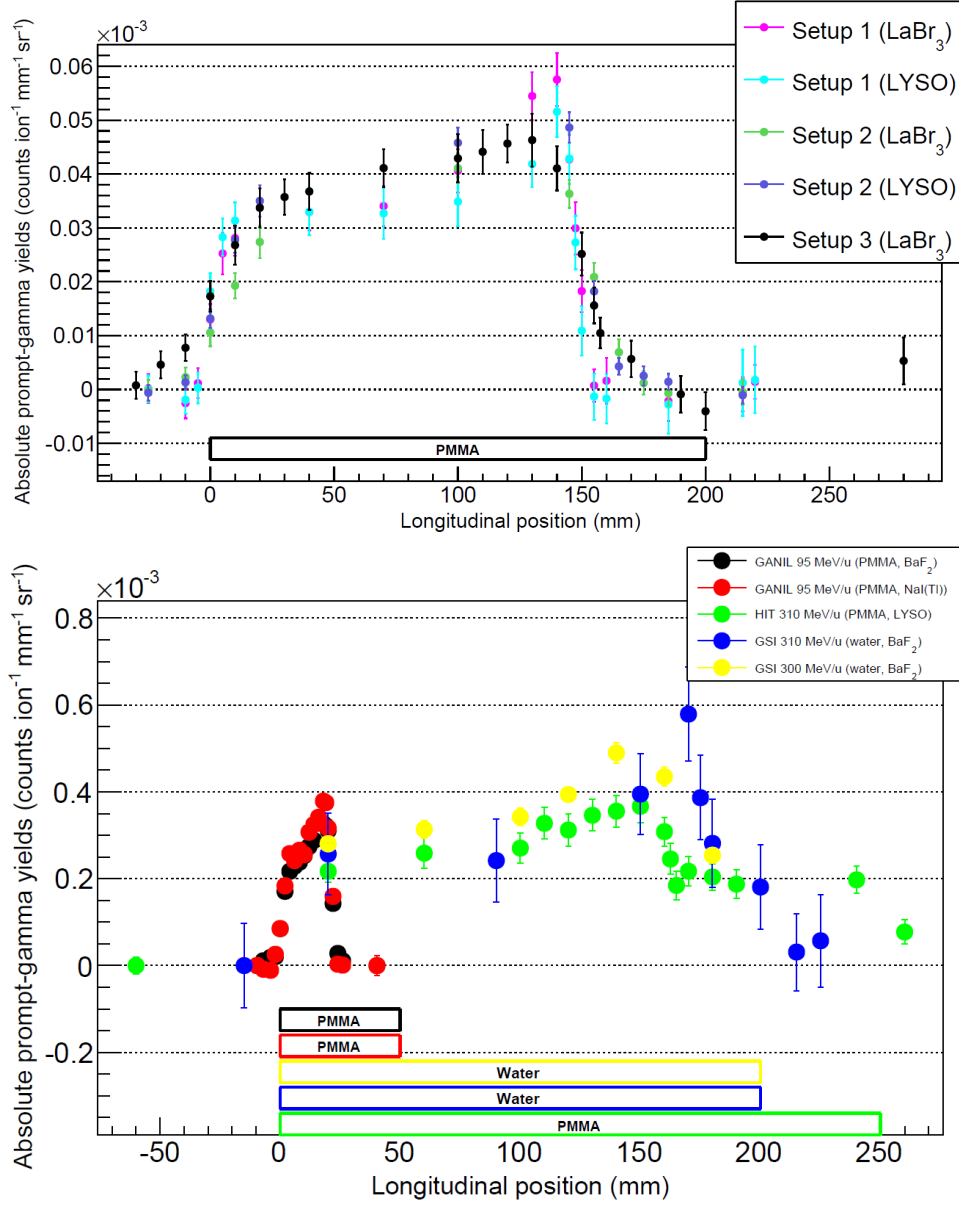


Figure 1.14 – Profils de rayons γ prompts par proton (en haut) et ion carbone (en bas) incident, par unité d'angle solide de détection (sr) et par millimètre de champ de vue dans des cibles d'eau ou de PMMA et pour un seuil sur l'énergie déposée dans le détecteur de 1 MeV (quel que soit le détecteur). Le bruit de fond a été soustrait par une méthode utilisant le spectre de TOF. Les barres d'erreur correspondent uniquement aux incertitudes statistiques. Les incertitudes systématiques sont de l'ordre de 10 à 20% (résultats préliminaires à vérifier et à publier dans [11]).

Group	Beam		Detectors	Measurements			References
	Part.	Energy		Energy sp. per inc. ion	Profiles	BGD treatment	
Seoul	p	High	CsI		✓		[Min et al., 2006]
IBA			NaI	✓		Subtract.	[Smeets et al., 2012]
Lyon -IBA			LYSO	✓	✓	TOF	[8]
Texas Univ.		Low	GeHP	✓			[Polf et al., 2009] [Polf et al., 2013]
MGH		Medium	LaBr ₃	✓	✓	TOF	[Verburg et al., 2013]
Lyon	C	Low High	NaI, BaF ₂ LYSO, LaBr ₃	✓	✓	Subtract. with TOF	[4, 11]
INFN		Low	LYSO	✓		TOF	[Agodi et al., 2011]

Tableau 1.4 – Revue des différentes mesures effectuées sur les rayons γ prompts dans le cadre du contrôle de l’hadronthérapie. Les faisceaux de « haute » énergie correspondent à des faisceaux de protons de 160-230 MeV et des faisceaux d’ions carbone de plus de 250 MeV/u. Les faisceaux de « basse » énergie font référence à des faisceaux de protons de 60-80 MeV et des faisceaux d’ions carbone de moins de 100 MeV/u [12]. Le bruit peut être soustrait en faisant des mesures avec un collimateur ouvert et fermé (« Subtract. ») [Smeets et al., 2012]. La mesure de temps de vol peut être utilisée pour réduire le bruit de fond (sélection de temps de vol) voire pour le soustraire en supposant que la forme du spectre de temps de vol du bruit ne change pas le long du profil de rayons γ prompts [11].

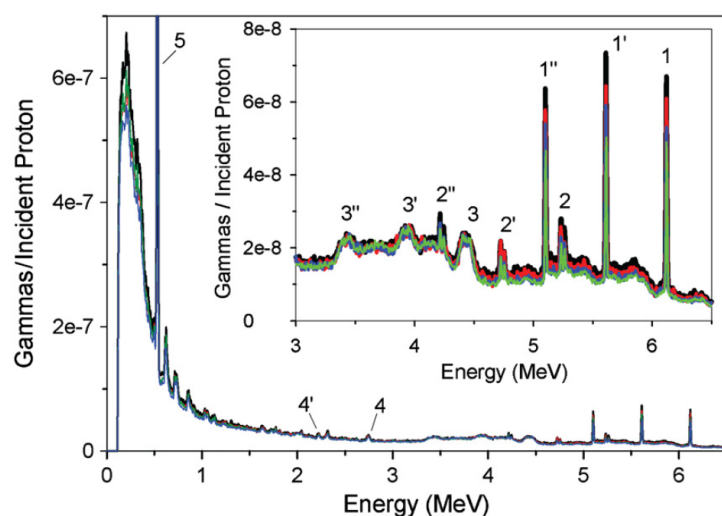


Figure 1.15 – Spectre en énergie des rayons γ prompts issus d’une cible d’eau avec des concentrations différentes de sucre et donc d’oxygène : 89% (eau pure) (courbe noire), 83% (courbe rouge), 75% (courbe bleue) et 70% (courbe verte).

1.3 Simulations des rayonnements secondaires

Les simulations Monte Carlo tendent à se généraliser dans beaucoup de domaines depuis plus d'une dizaine d'années, notamment en physique médicale. Toutes les études menées dans le monde sur le développement d'un système de contrôle en temps réel du parcours des ions en hadronthérapie ont recours à ce type d'outil. Le groupe CAS-PHABIO a choisi en 2006 de s'orienter vers l'outil Geant4 pour son approche « open source », sa transparence et son couplage aisé avec l'outil d'analyse ROOT. Les premiers programmes de simulations du groupe ont été développés afin d'étudier le potentiel des rayons γ prompts pour le contrôle de l'hadronthérapie et préparer la première expérience effectuée en juin 2007.

Par la suite, la thèse de Fabrice Le Foulher a mis en évidence la surestimation des taux de γ prompts simulés par Geant4. Cette thèse a également permis d'étudier de manière approfondie les modèles nucléaires de Geant4 pour proposer les premières améliorations du code et réduire la surestimation des taux γ prompts par les simulations.

Ce travail s'est poursuivi dans le cadre du projet européen ENVISION qui a débuté en 2010 et dont le workpackage 6 était dédié aux simulations Monte Carlo. Les études menées au sein du groupe CAS-PHABIO sur l'amélioration du modèle QMD ont été effectuées par Georges Dedes dans le cadre de ce projet (post-doc de 18 mois) (section 1.3.2).

1.3.1 Comparaison avec les données mesurées

Les principaux résultats de la thèse de Fabrice Le Foulher sont les suivants [13] :

- la mise en évidence d'un désaccord important entre les taux de rayons γ détectés et simulés par Geant4 9.1 ; nous avons conclu à l'époque que les simulations surestimaient les taux mesurés d'un facteur 12 [14]. Des analyses de données complémentaires ont montré récemment que ce facteur de désaccord était en fait sensiblement plus faible mais néanmoins important (facteur 6).
- une étude détaillée des modèles nucléaires qui gèrent les réactions nucléaires. Cette étude, qui a porté plus spécifiquement sur la phase de désexcitation des fragments nucléaires, a montré que, par défaut, le canal de désexcitation par fragmentation des fragments excités (décrit par le modèle de Fermi Break-up (FBU)¹⁵) n'était pas appelé par défaut dans la version Geant4 9.1. Nos échanges avec les développeurs de Geant4 ont conduit à l'appel systématique du modèle FBU dans les versions ultérieures de Geant4, ce qui a conduit à réduire¹⁶ le désaccord entre les taux mesurés et simulés d'un facteur 2.
- la mise en évidence d'un désaccord important entre le bruit de fond mesuré et simulé (la salle est modélisée dans les simulations et le bruit de fond provient essentiellement des neutrons). La figure 1.16 présente les spectres de temps de vol mesurés (à gauche) et simulés (à droite) pour le faisceau d'ions carbone de 310 MeV/u irradiant une cible d'eau (GSI 2009). Les deux scintillateurs utilisés sont le BaF₂ (en haut) et le BC501 en bas qui permet de discriminer les rayons γ (en bleu) des neutrons (en rouge) par analyse de la forme des signaux :
 - BaF₂ : la forme des spectres de temps de vol mesurés et simulés sont comparables mais la position et la largeur des deux composantes de bruit de fond du spectre sont sensiblement

15. Les noyaux excités légers avec une énergie d'excitation relativement importante se dés excitent principalement par fragmentation. Un modèle décrivant ce canal de désexcitation est donc absolument nécessaire.

16. La désexcitation par fragmentation conduit en effet à des noyaux peu ou pas excités : la probabilité d'émission de rayons γ prompts est donc fortement réduite par l'appel du modèle FBU.

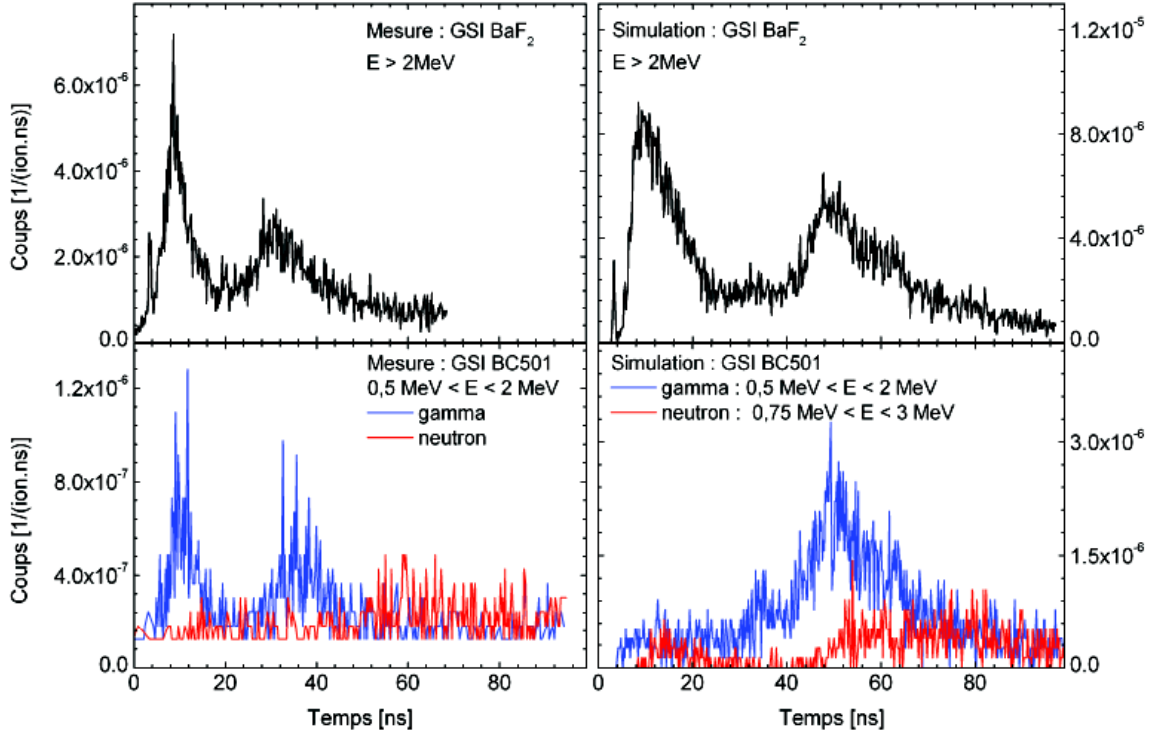


Figure 1.16 – Spectres de temps de vol mesurés (à gauche) et simulés (à droite) avec le scintillateur BaF_2 (en haut) et le scintillateur BC501 (en bas) qui permet de discriminer les rayons γ (en bleu) des neutrons (en rouge) par analyse de la forme des signaux. Expérience : ions carbone de 310 MeV/u dans de l’eau (GSI 2009) : les deux détecteurs (BaF_2 et BC501) se trouvent derrière un collimateur en plomb. Simulations : version 9.1 de Geant4 avec la cascade binaire et sans FBU (4×10^7 ions) [13].

différentes. La deuxième composante de bruit de fond semble néanmoins être due à des réactions (n, γ) dans les murs de la salle d’expérience.

- BC501 : le détecteur ne voit pratiquement que des rayons γ . La première composante due nécessairement aux neutrons provenant de la cible correspond très probablement à des réactions (n, γ) dans le collimateur en plomb. Les simulations ne rendent pas compte de cette « conversion » des neutrons en rayons γ : la première composante apparaît dans le spectre simulé sous la forme de neutrons dont le dépôt d’énergie est supérieur à 3 MeV. Les sections efficaces de diffusions inélastiques de Geant4 semblent pourtant être en bon accord avec les données expérimentales (Japan Atomic Energy Agency - <http://www.ndc.jaea.go.jp>). Des études complémentaires seront donc nécessaires si la modélisation du bruit de fond apparaît indispensable pour la conception des caméras ou lors du contrôle du traitement.
- une première étude des caractéristiques intrinsèques de l’imagerie de détection des rayons γ prompts avec des distributions longitudinales et transverses des points d’émission des rayons γ avec des faisceaux d’ions carbone et de protons (figures 1.17 et 1.18). Cette étude a permis de mettre en évidence l’importance des réactions nucléaires secondaires sur la distribution longitudinale des points d’émission avec un faisceau d’ions carbone de haute

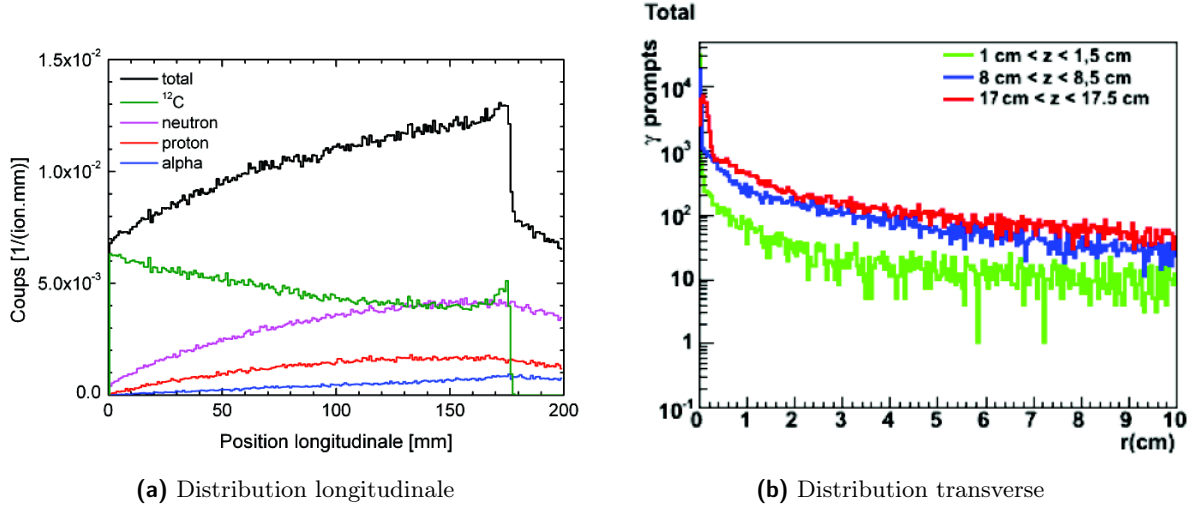


Figure 1.17 – Distributions des points d'émission des rayons γ avec un faisceau d'ions carbone de 310 MeV/u dans de l'eau. Simulation réalisée avec 10^5 ions ^{12}C avec la version 9.3 du code Geant4 (avec les modèles QMD et FBU) [13].

énergie (310 MeV/u). Dans le cas d'un faisceau de protons, les émissions de rayons γ prompts proviennent essentiellement des ions incidents puisque la quantité de fragments secondaires est réduite par rapport à un faisceau d'ions carbone. En revanche, la diffusion multiple des protons conduit à une dispersion des points d'émission sur un rayon de l'ordre de 5 mm pour des protons dont le parcours est de 18 cm.

1.3.2 Amélioration des prédictions de Geant4

Premières études

On peut considérer trois phases lors d'une collision nucléaire :

- une phase de collision qui correspond à la phase pendant laquelle les nucléons des noyaux cible et projectile interagissent violemment.
- une phase de « pré-équilibre » du système composé « noyaux cible - noyau projectile » pendant laquelle la matière nucléaire est « chaude » et les nucléons tendent à se thermaliser. Le système tend à se refroidir en émettant des particules plus ou moins lourdes,
- une phase de désexcitation de chacun des fragments par fragmentation, émission de particules légères ou émission de rayons γ prompts (par ordre décroissant d'énergie d'excitation).

Les modèles nucléaires utilisés dans les codes Monte Carlo correspondent plus ou moins à ces phases. Dans Geant4, on peut choisir les modèles de collision suivants ¹⁷ :

- nucléons : le modèle de cascade binaire (Binary Cascade model, BC),
- ions plus lourds que le proton : le modèle de cascade binaire pour ions légers (Binary Light Ion reaction model, BLI) et le modèle de dynamique moléculaire quantique (Quantum Molecular Dynamics model, QMD).

Les modèles de cascades binaires (BC et BLI) sont couplés au « Precompound model » (modèle de pré-équilibre). À noter que ce modèle de pré-équilibre peut être appelé directement (sans

¹⁷. Il existe également le modèle d'abrasion-ablation mais il est nettement plus grossier que les autres modèles présentés.

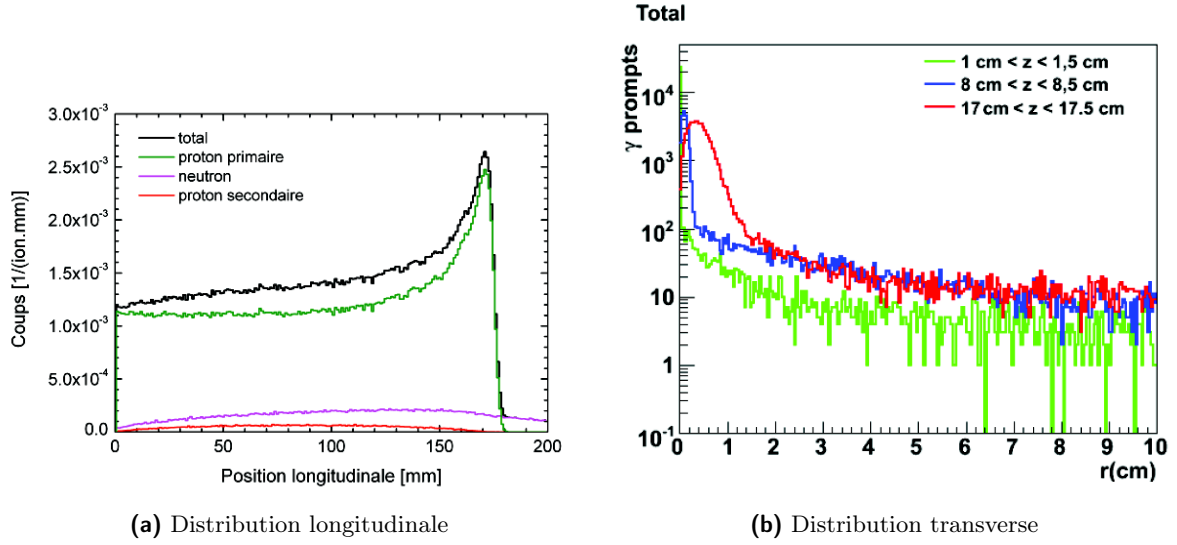


Figure 1.18 – Distributions des points d'émission des rayons γ avec un faisceau de protons de 160 MeV/u dans de l'eau. Simulation réalisée avec 10^6 protons avec la version 9.3 du code Geant4 (avec les modèles QMD et FBU) [13].

utiliser de modèle de collision à proprement parler : dans ce cas, la collision est vue comme une fusion des noyaux projectile et cible qui produit un noyau « composé » excité.

La phase de désexcitation est la même quel que soit le modèle de collision utilisé (QMD, BC ou BLI) : elle comprend les modèles de fragmentation (« MultiFragmentation » pour les noyaux lourds et « Fermi Break-Up » pour les noyaux légers) et d'évaporation (de particules « Evaporation » et de rayons γ « Photon Evaporation »).

Les premières études effectuées dans le cadre de la thèse de Fabrice Le Foulher avaient mis en évidence des problèmes plus ou moins importants dans le traitement de la désexcitation des fragments produits à l'issue des réactions nucléaires. Nous avons déjà mentionné la non-activation par défaut du canal de fragmentation des noyaux légers (modèle de Fermi Break-Up). D'autres problèmes ont également été identifiés et ont finalement été résolus par de nombreux échanges avec José Manuel Quesada en charge de cette physique au sein de la collaboration Geant4. *A priori*, la phase de désexcitation est donc traitée en bon accord avec la physique à partir de la version 9.3 de Geant4.

Deux approches ont été proposées pour réduire le facteur 2 de désaccord entre les taux de rayons γ prompts mesurés et simulés (dans le cas de faisceaux d'ions carbone de basse énergie) :

- une approche pragmatique proposée par Loïc Lestand (qui a participé à l'étude des modèles nucléaires de Geant4 à la fin de thèse de Fabrice Le Foulher). L'idée est la suivante : les modèles de collisions (BLI, QMD, Precompound) ne peuvent prendre en compte le caractère discret de l'énergie d'excitation des fragments faiblement excités. Dans Geant4, l'écart ΔE_{cd} entre une énergie d'excitation et le niveau discret le plus proche est comparé à la valeur d'un paramètre ΔE_T (paramètre de tolérance) : si $\Delta E_{cd} > \Delta E_T$, alors la transition est interdite et le fragment reste excité. Le réglage de Loïc Lestand a consisté à ajuster ce paramètre de tolérance de manière à reproduire à peu près correctement les taux de rayons γ prompts mesurés à haute et basse énergie par notre équipe [Lestand et al., 2012],

- notre approche qui consiste à étudier l'influence des paramètres physiques des modèles de collisions sur la production de rayonnements secondaires et, en particulier, la production de rayons γ . Nous nous sommes concentrés sur l'amélioration de la prédiction de l'émission des rayons γ avec des faisceaux d'ions carbone de basse énergie pour deux raisons :
 - le choix des ions carbone provient du fait que les données expérimentales ont été acquises avec ce type d'ions jusqu'en 2011,
 - le choix de la « basse » énergie permet de considérer des taux de rayons γ prompts dus essentiellement à des réactions nucléaires subies par des ions carbone. À plus haute énergie, nous avons vu que la contribution des réactions secondaires induites par les neutrons et les protons est très importante (cf. figure 1.17).

Notons que la comparaison des profils mesurés et simulés avec des cibles hétérogènes (figure 1.10 p. 19) montre que les simulations sont capables de reproduire l'allure globale des profils mais pas les variations relatives. En d'autres termes, une fois résolu le désaccord d'un facteur 2 entre taux mesurés et simulés avec des cibles d'eau ou de PMMA, il sera nécessaire d'étudier les différents matériaux d'intérêt clinique.

Ajustement des paramètres du modèle QMD

Les modèles QMD et BLI sont des modèles de cascade intranucléaire dont les différences sont résumées dans le tableau 1.5.

	BLI	QMD
Description des nucléons	Fonctions d'onde gaussienne	
Fonction d'onde du système	Produit des fonctions d'onde de l'ensemble des nucléons	
Potentiel nucléaire collectif	Potentiel constant	Calcul à partir des caractéristiques de l'ensemble des particules à chaque instant
Participants	Un nucléon primaire ou secondaire et un nucléon cible	L'ensemble des nucléons du système
« Validité » de l'état final de chaque collision	Vérification du principe d'exclusion de Pauli	
« Transition » vers la phase de désexcitation	« Precompound model »	« Clustering » des fragments caractérisée par une distance R de regroupement

Tableau 1.5 – Synthèse des approches respectives des modèles BLI et QMD.

Nous avons choisi d'utiliser le modèle QMD dans notre étude car il est supposé mieux décrire les collisions entre des noyaux constitués de plusieurs nucléons. Dans ce modèle, la fonction d'onde gaussienne ϕ_j définissant l'état de chaque nucléon j s'écrit de la manière suivante :

$$\phi_j(r) = \frac{1}{(2\pi L)^{3/4}} \exp\left(-\frac{(\mathbf{r} - \mathbf{r}_j)^2}{4L} + \frac{i}{\hbar} \mathbf{r} \cdot \mathbf{p}_j\right) \quad (1.8)$$

où \mathbf{r} est le vecteur de coordonnée de l'espace, \mathbf{r}_j et \mathbf{p}_j les vecteurs position et impulsion du nucléon j et L la largeur du paquet d'onde.

On peut classer les paramètres de ce modèle en fonction de leur influence sur le résultat des calculs :

- faible influence : durée de la collision, pas élémentaire de calcul, équation d'état nucléaire. . .
- forte influence : la largeur L du paquet d'onde gaussien et le paramètre R de « clustering » caractérisant la distance maximale à laquelle les fragments peuvent être assemblés.

Nous avons choisi les observables suivantes pour ajuster ces paramètres :

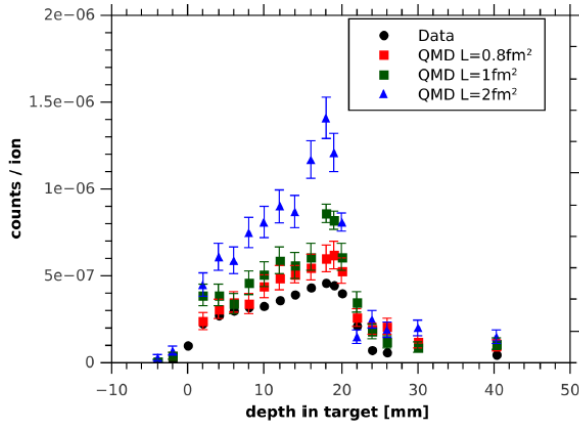


Figure 1.19 – Profils de rayons γ prompts mesurés et simulés avec un faisceau d’ions ^{12}C de 95 MeV/u irradiant une cible de PMMA. Les profils simulés ont été obtenus avec différentes valeurs du carré de la largeur L du paquet d’onde gaussien définissant l’état des nucléons [15, 16].

- les caractéristiques des noyaux : l’énergie de liaison du noyau et la densité de matière nucléaire (influence du paramètre L),
- les distributions de fragments ainsi que les taux et spectres énergétiques des rayons γ prompts (influence des paramètres L et R).

Les valeurs par défaut des paramètres L et R sont respectivement de 2 fm^2 et 16 fm^2 . Une diminution du taux de rayons γ prompts simulés peut-être obtenue par :

- un accroissement ou une diminution de L (qui a peu d’influence sur les taux de production de fragments chargés),
- une diminution de R : cette diminution conduit à la production de fragments plus petits avec une énergie d’excitation plus faible ce qui réduit l’émission de rayons γ prompts.

Les taux simulés de fragments chargés étant relativement en bon accord avec les taux mesurés, nous avons choisi d’ajuster le paramètre L . Le domaine de variation de L entre $0,8 \text{ fm}^2$ et 2 fm^2 a été défini de la manière suivante :

- $L < 2 \text{ fm}^2$: les caractéristiques des noyaux sont mieux reproduites avec des valeurs de L inférieures à 2 fm^2 ,
- $L > 0,8 \text{ fm}^2$: des considérations théoriques suggèrent que la valeur minimale de L est autour de 1 fm^2 .

La figure 1.19 présente les profils de rayons γ prompts mesurés et simulés avec un faisceau d’ions ^{12}C de 95 MeV/u irradiant une cible de PMMA. On voit qu’on obtient *a priori* un meilleur accord entre les taux mesurés et simulés avec une valeur minimale de L ($0,8 \text{ fm}^2$). Nous avons cependant choisi une valeur de L légèrement supérieure ($L = 1 \text{ fm}^2$) pour prendre en compte la surestimation actuelle des taux d’émission de rayons γ dus aux nucléons (neutrons et protons) secondaires dont la contribution n’est pas négligeable même à cette énergie d’ions carbone de 95 MeV/u. En effet, d’après les comparaisons que nous avons effectuées entre des taux mesurés et simulés pour des faisceaux de protons (expérience au WPE de Essen), nous savons que les taux simulés sont supérieurs aux taux mesurés d’environ 50%.

1.3.3 Comparaison GATE/Geant4-FLUKA

Les mesures de taux de production de rayonnements secondaires induits par les réactions nucléaires sont relativement rares aux énergies de l’hadronthérapie. Il est donc difficile de faire des comparaisons très complètes des taux mesurés et simulés. La comparaison de codes Monte Carlo ou de modèles physiques différents peut donner néanmoins une indication sur la fiabilité des outils de calcul. On peut citer l’étude de Böhlen *et al.* sur la comparaison des modèles nucléaires

		GATE/Geant4	FLUKA	Rapport
Proton de 134 MeV	Rayons γ (> 1 MeV)	0,094	0,049	1,9
	Neutrons	0,087	0,056	1,6
	Protons	0,0013	0,0010	1,2
^{12}C de 260 MeV/u	Rayons γ (> 1 MeV)	0,92	0,44	2,1
	Neutrons	2,92	2,49	1,2
	Protons	0,40	0,350	1,1
	Ions	0,059	0,066	0,9

Tableau 1.6 – Taux simulés de rayonnements prompts sortant d'une cible parallélépipédique de PMMA de $10 \times 10 \times 60 \text{ cm}^3$ avec des faisceaux de protons et d'ions carbone dont les parcours sont respectivement de 112 et 116 mm. Les incertitudes sont bien inférieures au dernier chiffre significatif (adapté de [17]).

des codes Geant4 et FLUKA en termes de sections efficaces totales et de taux de fragments en fonction de l'épaisseur de cible traversée et de l'angle de détection (à noter que les données simulées sont également accompagnées de données mesurées) [Böhlen et al., 2010].

Un des objectifs principaux du WP6 d'ENVISION était d'évaluer la précision des principaux codes Monte Carlo sur la prédiction des rayons prompts et β^+ . Devant le manque de données expérimentales, nous avons décidé de nous concentrer sur la comparaison des codes GATE/Geant4 et FLUKA. Les modèles physiques ont été définis de la manière suivante :

- FLUKA : physique « HADROTHE » de la version 12 de FLUKA avec des améliorations sur la modélisation de l'émission des rayons γ prompts (non disponible dans la version publique),
- GATE/Geant4 :
 - cascade binaire sans « precompound model » : protons et neutrons, sauf à basse énergie où le modèle de « haute précision » (G4NeutronHP) est utilisé pour les neutrons,
 - modèle QMD (quantum molecular dynamics) : tous les ions plus lourds que le proton,
 - modèle de diffusion élastique : toutes les particules, sauf à basse énergie, où le modèle de « haute précision » est utilisé pour les neutrons (G4NeutronHPElastic).

Le dispositif simulé est un parallélépipède de PMMA de $10 \times 10 \times 60 \text{ cm}^3$ irradié avec des faisceaux de protons et d'ions carbone dont le parcours est de 11 cm environ. Les données enregistrées sont les caractéristiques des particules sortant de la cible (position et impulsion).

Les taux de photons d'annihilation sont en bon accord (respectivement $\sim 10\%$ et $\sim 20\%$ en faisceaux de protons et d'ions carbone). En revanche, les taux de rayonnements prompts (tableau 1.6) présentent de grandes différences, notamment :

- des taux de rayons γ prompts (> 1 MeV) deux fois plus élevés dans GATE (faisceaux de protons et d'ions carbone),
- des taux de neutrons supérieurs dans GATE de $\sim 60\%$ et de $\sim 20\%$ par rapport à FLUKA (faisceau de protons).

Comme cela a été mentionné dans la présentation des modèles physiques utilisés par les deux codes, l'émission des rayons γ prompts a été modifiée dans FLUKA pour mieux reproduire les taux mesurés disponibles au sein du projet ENVISION. L'amélioration des modèles physiques est évidemment une très bonne chose pour mieux reproduire les données expérimentales. En revanche, la publication de résultats obtenus avec un code non disponible dans la version publique est plus discutable.

1.3. SIMULATIONS DES RAYONNEMENTS SECONDAIRES

Faisceau	Proton	Carbone
Nombre moyen de rayons γ par mm de parcours et par tranche d'énergie	$\sim 10^6$	$\sim 10^5$
Nombre moyen de rayons γ par mm de parcours et par « pencil beam » (partie distale de la tumeur)	$\sim 5 \times 10^4$	$\sim 5 \times 10^3$

Tableau 1.7 – Nombres moyens de rayons γ prompts attendus (taux par ion simulés) par tranche d'énergie et par « pencil beam » avec des faisceaux de protons et d'ions carbone dont les parcours sont de 11 cm environ. Les ordres de grandeur des nombres d'ions par tranche d'énergie et par « pencil beam » sont donnés dans le tableau 1.2 page 12. Les taux de rayons γ prompts par ion incident correspondent à l'ordre de grandeur des taux simulés (> 1 MeV) par GATE et FLUKA (tableau 1.6).

Quoiqu'il en soit, au vu des différences entre GATE/Geant4 et FLUKA, il n'est pas étonnant d'observer, dans le cadre de l'imagerie par rayonnements prompts, de grandes différences entre mesures et simulations, à la fois sur le signal (γ prompts, protons secondaires) et sur le bruit de fond (neutrons).

Le tableau 1.7 donne les ordres de grandeurs du nombre moyen de rayons γ prompts attendus par tranche d'énergie et par « pencil beam » avec des faisceaux de protons et d'ions carbone. Si l'on souhaite estimer le nombre d'événements détectés avec une caméra collimatée, on peut anticiper un peu sur la section suivante (section 1.4) en utilisant les ordres de grandeurs de l'efficacité de détection (10^{-4}) et de champ de vue (10 mm) d'une fente de collimation (tableau 1.9 p. 39). Le nombre de rayons γ prompts détectés par fente correspond grossièrement au taux d'émission par millimètre de parcours (tableau 1.7) multiplié par l'efficacité de détection et le champ de vue d'une fente (*i.e.* $10^{-4} \times 10 \text{ mm} = 10^{-3}$ mm). On peut donc conclure qu'une mesure de profil γ prompts est *a priori* réalisable à l'échelle d'un pencil beam en faisceau de protons. En revanche, le contrôle devrait plutôt être effectué à l'échelle d'une tranche d'énergie en faisceau d'ions carbone.

1.3.4 Discussion et perspectives

Les simulations Monte Carlo sont de plus en plus utilisées en physique médicale, non seulement dans le domaine de la recherche mais également dans le domaine clinique, pour valider notamment des outils analytiques de calcul de dose. Ceci s'explique par le fait que la physique électromagnétique est connue avec une grande précision, parfaitement compatible avec les exigences cliniques. En revanche, l'hadronthérapie met en jeu la physique complexe des réactions nucléaires. Les incertitudes sur ces réactions nucléaires n'ont pas un impact majeur sur la distribution de dose avec des faisceaux de protons. Grevillot *et al.* ont montré notamment qu'il était possible de prédire la distribution de dose d'un « pencil beam » ou d'un pic de Bragg étalé avec une précision clinique (précision meilleure que le millimètre sur la position d'un pic de Bragg et écart sur la dose dans le pic de Bragg étalé inférieur à 5%) [Grevillot *et al.*, 2011]. La distribution de dose en faisceau de carbone est déjà plus difficile à prédire [Kameoka *et al.*, 2008, Batin, 2008]. En effet, les réactions nucléaires conduisent à l'émission de fragments issus du projectile qui ont un parcours suffisamment important pour délocaliser la dose à de grandes distances. La distribution de dose dépend alors non seulement des taux de particules secondaires mais également des distributions angulaires et énergétiques de ces fragments, ce qui rend le problème particu-

lièrement complexe. Par ailleurs, la dose biologique dépend beaucoup des caractéristiques des fragments (charge et énergie) : les distributions spatiales et énergétiques des fragments ont donc une grande influence sur cette dose, ce qui représente une incertitude de plus dans la planification des traitements par ions carbone.

Il reste donc encore beaucoup de travail pour que les modèles nucléaires soient capables de décrire la distribution de dose (des ions carbone) et la production de rayonnements secondaires avec une précision compatible avec les exigences cliniques. De nouvelles mesures sont probablement souhaitables pour étendre le domaine de validation des modèles. Mais il est auparavant nécessaire de « rentrer » dans les modèles pour identifier les paramètres physiques pertinents à ajuster comme cela a été fait pour améliorer la prédiction de l'émission des rayons γ prompts [16]. Certains modèles peuvent éventuellement être améliorés mais il paraît illusoire d'espérer atteindre une précision « clinique » sur toutes les grandeurs d'intérêts (la distribution de dose, d'émetteurs β^+ , de rayons γ prompts, de protons secondaires, etc). Il est important de mettre à disposition de la communauté des outils fiables (précision de l'ordre de $\sim 10\%$) sur les rayonnements secondaires mais les prédictions cliniques seront vraisemblablement effectuées par des outils analytiques basés sur de nombreuses mesures de calibration.

1.4 Conception d'une caméra collimatée pour l'hadronthérapie

Deux types de caméras collimatées (multi-fentes) ont été étudiées dans le groupe dans le cadre de thèses financées par le projet européen ENTERVISION :

- une caméra collimatée sans temps de vol (thèse de Frauke Roellinghoff en collaboration avec IBA),
- une caméra collimatée avec temps de vol (thèse de Marco Pinto).

En première approche, la figure de mérite du dispositif de contrôle est la précision sur la mesure de la longueur du profil de rayons γ prompts étroitement corrélé au parcours. Cette mesure revient donc à déterminer la position d'entrée du faisceau dans le patient et la position de la chute du profil de rayons γ prompts (Fall-off retrieval precision, *FRP*). On peut envisager deux solutions :

- une caméra γ prompts focalisée sur la région du pic de Bragg (petite caméra) et couplée à un système de détection optique de surface. Ce système associé à la position du faisceau fournie par la « nozzle »¹⁸ pourrait permettre de déterminer la position d'entrée du faisceau dans le patient avec une précision millimétrique. Schöffel *et al.* ont obtenu une précision de $1,02 \pm 0,51$ mm (avec un écart maximum de 2,86 mm) sur la détermination de la surface du thorax de personnes en bonne santé [Schöffel *et al.*, 2007].
- une caméra d'une longueur suffisante pour mesurer l'ensemble du profil de rayons γ prompts (grande caméra).

Pour le collimateur, un seul matériau a été considéré pour ces optimisations : l'alliage de tungstène utilisé lors de nos expériences (DENSIMET® 185). Le plomb a également été envisagé mais le tungstène possède de meilleures propriétés mécaniques et d'absorption des photons et son comportement vis-à-vis des neutrons semble similaire à celui du plomb.

18. On appelle « nozzle » l'ensemble des dispositifs de délivrance de faisceau situés à la fin de la ligne de faisceau, dans la salle de traitement. Ces dispositifs modifient le faisceau pour irradier l'ensemble de la tumeur. Dans le cas d'un système de délivrance passif du faisceau, il s'agit d'un modulateur de parcours et d'une série de diffuseurs et de collimateurs. Un système de délivrance actif contient essentiellement des aimants de déflexion qui permettent de balayer transversalement la tumeur. Le changement d'énergie du faisceau pour balayer la tumeur en profondeur est effectuée avec un dégradeur situé bien en amont de la « nozzle ». La « nozzle » comporte enfin des éléments de contrôle du faisceau (*i.e.* matrice de chambre à ionisation) et se termine par la fenêtre d'extraction.

Dans les deux cas, le critère d'optimisation est la précision sur la position de la chute du profil (*FRP*) tout en conservant une résolution spatiale « acceptable ». La précision sur la longueur du profil de rayons γ mesurée est également discutée dans le cas d'une grande caméra détectant à la fois la montée et la chute du profil.

La procédure d'optimisation d'une caméra collimatée (imagerie TEMP) en médecine nucléaire est relativement établie : elle est basée essentiellement sur des considérations géométriques et l'atténuation exponentielle des photons dans la matière [Gunter, 2004]. Le contexte de l'optimisation des caméras collimatées pour le contrôle de l'hadronthérapie est différents pour trois raisons :

- l'énergie des rayons γ est de l'ordre de quelques MeV alors que les énergies des rayons γ utilisés en imagerie TEMP sont plutôt de l'ordre de la centaine de keV,
- le bruit de fond induit par les neutrons est d'une grande importance dans la précision de la mesure du parcours des ions,
- le but est avant tout de détecter la montée et la chute du profil de rayons γ prompts : la caméra n'a pas donc besoin *a priori* d'une bonne résolution spatiale (même si celle-ci peut être importante dans le cas de cibles hétérogènes).

1.4.1 Caméra sans temps de vol

Malgré les limites des considérations géométriques sur une caméra « γ prompts », il nous a semblé intéressant d'utiliser les grandeurs géométriques tels que le champ de vue, l'angle solide et l'efficacité de collection définis au paragraphe 1.2.3 sur les taux de comptage absolus (22). Aux grandeurs précédemment mentionnées a été ajoutée l'efficacité linéaire de collection (*LE*) qui correspond à l'efficacité de collection par unité de longueur de la caméra :

$$LE = \frac{Hp^2(1-f)^2}{4\pi LD} \quad (1.9)$$

La précision sur la position du « fall-off » a été estimée à partir de la méthode d'ajustement d'une fonction de référence (voir section 1.2.3) et la résolution spatiale a été évaluée à partir de la largeur du « fall-off » (« fall-off width », *FW*) définie comme la largeur à mi-hauteur de la distribution gaussienne ajustée sur la dérivée du profil dans la région du « fall-off ».

L'optimisation de la caméra a été effectuée avec un faisceau de 160 MeV/u irradiant une cible de PMMA cylindrique de 15 cm de diamètre et 20 cm de long (cible définie dans le cadre du projet ENVISION). L'optimisation a été menée en deux temps :

- une première série de simulations Monte Carlo pour déterminer grossièrement la relation entre les paramètres géométriques et la précision *FRP*,
- une étude de l'influence de chaque paramètre (les autres paramètres étant fixés) : fenêtre de sélection en énergie, période du collimateur (« pitch »), facteur de remplissage (largeur des plaques de collimation sur période du collimateur), épaisseur du collimateur, distance collimateur-cristaux.

Cette optimisation en deux temps est justifiée par le fait que le comportement de la précision *FRP* est relativement régulier en fonction des différents paramètres. La figure 1.20 donne une idée de la manière dont varie la précision *FRP* en fonction de la période p et l'épaisseur D du collimateur et le facteur de remplissage f . On voit clairement qu'une augmentation de la période p améliore sensiblement la précision et que la variation de la précision en fonction de D et f est à peu près la même quel que soit p .

La figure 1.21 présente l'influence de la période du collimateur sur le nombre d'événements détectés (par millimètre de cristal), la précision *FRP* et la largeur du « fall-off ». On constate

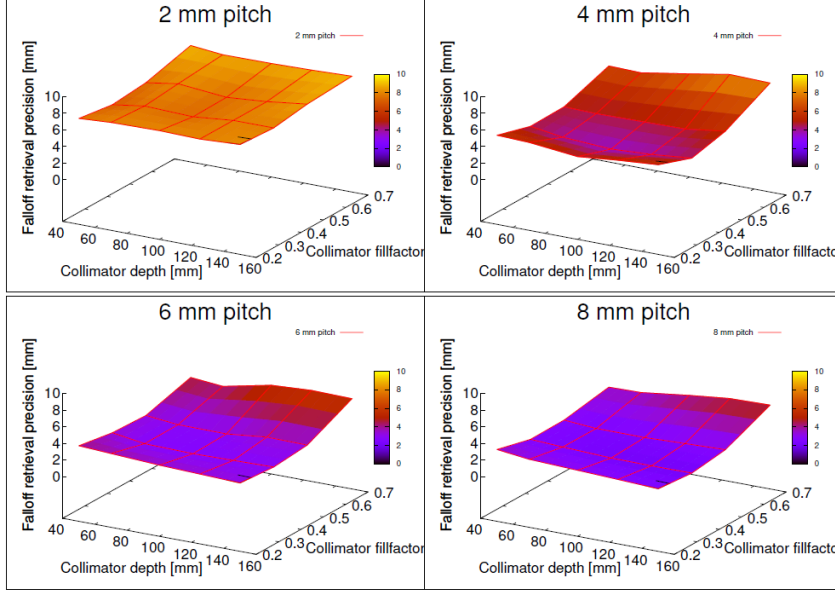


Figure 1.20 – Précisions FRP en fonction de la période p et l'épaisseur D du collimateur et le facteur f de remplissage. Les autres paramètres sont fixés à leur valeur optimale (tableau 1.9) [10].

que le contraste qui correspond au signal « γ prompt » est bien proportionnel à la période du collimateur, ce qui est en accord avec l'équation 1.9 donnant l'efficacité de collection linéaire. Comme le signal augmente plus rapidement que le bruit de fond, la précision FRP diminue en fonction de la période du collimateur (figure (b)) au détriment de la résolution spatiale (figure (c)). Un compromis doit donc être fait entre la précision FRP et la résolution spatiale. Une valeur de 6 mm pour la période de collimation a été choisie car elle permet d'atteindre une précision de 3 mm (pour 5×10^7 protons) correspondant au cahier des charges tout en conservant une résolution spatiale relativement bonne de 15 mm environ.

L'influence d'un autre paramètre important est illustré figure 1.22 : l'influence du facteur de remplissage f . On constate que le facteur f optimum est autour de 0,3-0,5, ce qui correspond à un compromis entre efficacité de collection et atténuation des photons (un facteur f petit conduit à plus de bruit de fond et à un contraste plus faible à cause d'une probabilité plus élevée pour les photons de traverser les septa¹⁹).

La configuration optimisée de la caméra est donnée dans le tableau 1.9. La précision est d'environ 0,8 mm pour 5×10^8 protons.

1.4.2 Caméra avec temps de vol

L'étude de cette caméra avec temps de vol a été effectuée dans les mêmes conditions que l'étude de la caméra précédente : un faisceau de protons de 160 MeV et la cible cylindrique de PMMA de 15 cm de diamètre et 20 cm de long.

En revanche, une autre approche a été choisie pour l'optimisation : des domaines de variation des paramètres ont été définis (tableau 1.8) et des géométries ont été tirées aléatoirement pour être simulées à condition qu'elles respectent les deux conditions suivantes :

- les champs de vue $FOV_{d.u.}^{max}$ de fentes voisines doivent se recouvrir ; cette condition garantit *a priori* que l'ensemble de la cible autour du parcours des ions soit vu par la caméra (pas d'effet d'ombre dû à la collimation),

19. Les plaques du collimateur.

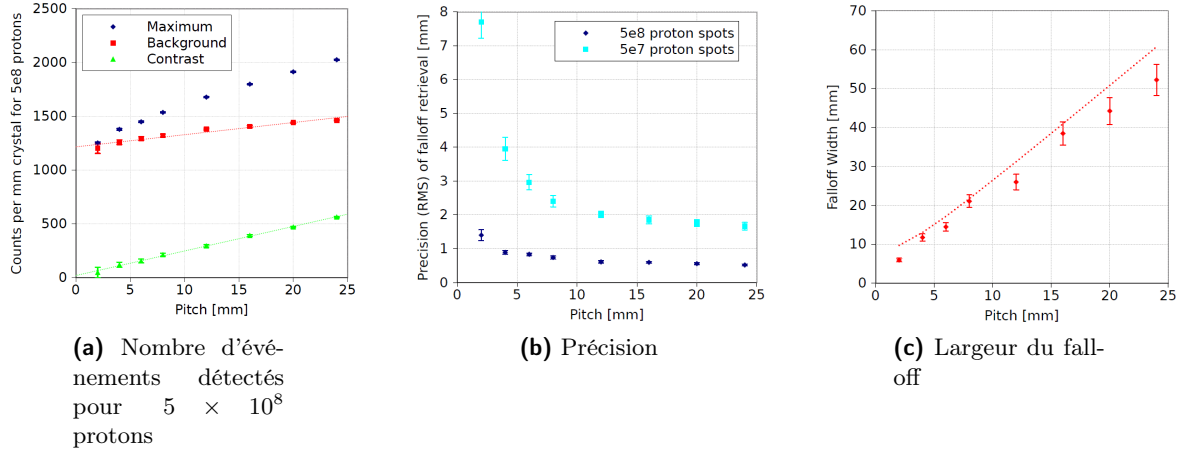


Figure 1.21 – Influence de la période du collimateur sur le nombre d'événements détectés pour 5×10^8 protons (a) la précision FRP (b) et la largeur du « fall-off ». Le maximum et le background dans la figure (a) font référence respectivement aux nombres d'événements juste avant et juste après le fall-off. Le contraste correspond à la différence des deux. Les paramètres autres que la période du collimateur sont fixés à leur valeur optimale (tableau 1.9) [10].

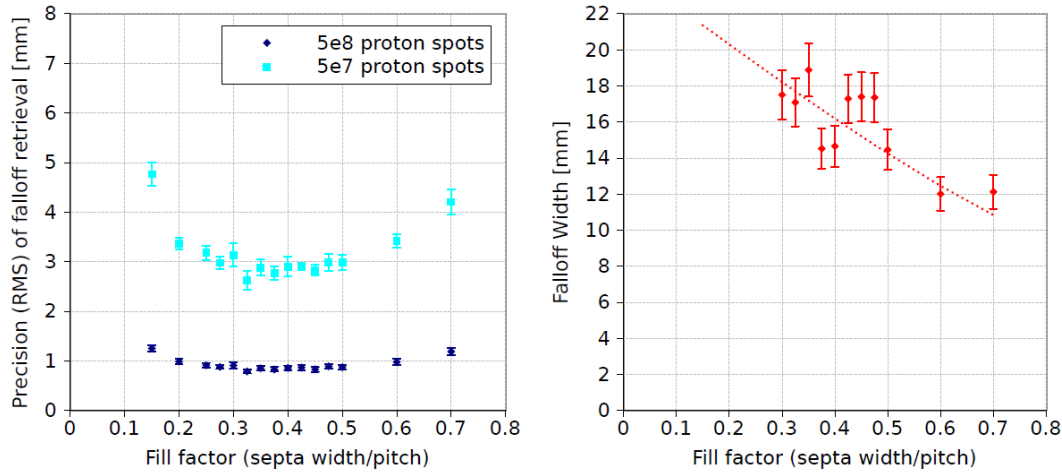


Figure 1.22 – Précisions FRP et largeur du fall-off FW en fonction du facteur de remplissage f . Les autres paramètres sont fixés à leur valeur optimale (tableau 1.9) [10].

Paramètres	Domaine (mm)
Largeur de fente	[0,5-7,5]
Largeur de plaque de collimation	[0,5-7,5]
Épaisseur du collimateur	[50-200]
Distance entre l'axe du faisceau et la face d'entrée du collimateur	[300-1000]
Distance entre l'axe du faisceau et la face arrière du collimateur	[360-1060]

Tableau 1.8 – Domaines de variation des paramètres de la caméra collimatée avec temps de vol.

Type de caméra	p	D	f	d_1	d_2	$FOV_{d.u.}^{max}$	Résolution	FRP
Sans TOF	6	80	0,35	200	0		15	0,8
Avec TOF (1)	8	180	0,33	300	~ 0	24	15	0,6
Avec TOF (2)	5	190	0,41	320	~ 0	13	8	0,7

Tableau 1.9 – Géométrie optimisée de la caméra collimatée sans temps de vol. Toutes les valeurs sont en millimètres. p : période du collimateur, D : épaisseur du collimateur, f : facteur de remplissage, d_1 : distance entre l'axe du faisceau et la face d'entrée du collimateur, d_2 : distance entre la face arrière du collimateur et les détecteurs. FRP : précision sur la position du « fall-off » pour 5×10^8 protons. La résolution correspond à la largeur du « fall-off » (FW) pour la caméra sans TOF et au champ de vue FOV pour la caméra avec TOF. La correspondance entre FW et FOV a été vérifiée sur quelques configurations dans le cadre de la thèse de Frauke Roellinghoff.

- le champ de vue $FOV_{d.u.}^{max}$ est inférieur à 25 mm ; un champ de vue plus élevé ne nous semblait pas souhaitable pour deux raisons : la première est que la caméra aurait probablement des difficultés à contrôler de petits parcours (de l'ordre de quelques centimètres) ; la seconde raison est qu'une résolution spatiale relativement bonne peut être avantageuse pour identifier les différentes hétérogénéités dans un patient et obtenir un contrôle précis du parcours des ions.

14730 géométries ont été simulées et analysées avec la même méthode d'analyses du « fall-off » que celle utilisée pour la caméra sans temps de vol (méthode d'ajustement d'un profil de référence, section 1.2.3).

Les deux géométries retenues sont présentées dans le tableau 1.9. La première (« avec TOF (1) ») correspond à la géométrie simulée conduisant à la meilleure précision FRP (avec un champ de vue $FOV_{d.u.}^{max}$ inférieur à 25 mm). La seconde est la géométrie présentant la meilleure résolution avec une précision FRP inférieure à 1 mm (pour 5×10^8 protons).

1.4.3 Discussion et perspectives

On constate que les caméras collimatées multi-fentes avec et sans TOF ont des caractéristiques très proches. Les distances d_1 et d_2 étaient fixées à 200 mm et 0 pour la caméra sans TOF. L'optimisation de la caméra avec temps de vol a conduit à une minimisation de ces distances (300 mm correspond au minimum du domaine de d_1). Les facteurs de remplissage f sont très proches autour de 0,35-0,4. La différence principale est l'épaisseur de collimateur, plus de 2 fois

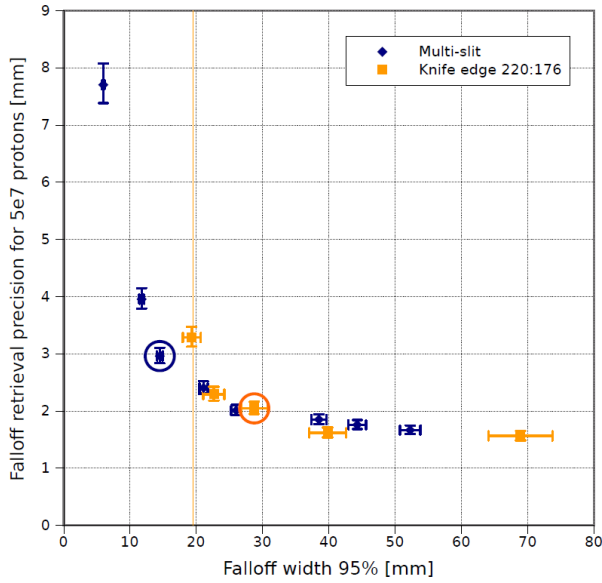


Figure 1.23 – Précision *FRP* en fonction de la résolution *FW* des caméras multi-fentes et simple-fente. Les configurations choisies sont entourées d'un cercle [10].

plus épais dans le cas de la caméra avec TOF. Le TOF nécessite, en effet, une distance de l'ordre de 500 à 600 mm entre l'axe du faisceau et les détecteurs et, pour assurer une résolution spatiale suffisante ($FOV_{d.u.}^{max} < 25$ mm) avec un facteur f de l'ordre de 0,35-0,4, le collimateur doit nécessairement être épais.

L'un des objectifs de la thèse de Frauke était de comparer les performances de la caméra multi-fente sans TOF avec la caméra simple-fente (« knife-edge ») développée par IBA. La figure 1.23 présente la précision *FRP* en fonction de la résolution *FW* de ces deux caméras. On constate que les performances des deux caméras sont très similaires pour des résolutions *FW* supérieures à 20 mm. La caméra simple-fente ne peut atteindre des résolutions inférieures puisque $FW = 20$ mm correspond à la fente fermée. En revanche, la caméra multi-fente peut présenter une meilleure résolution au détriment bien entendu de la précision *FW*.

En terme de poids, d'encombrement et de coûts, les deux caméras sont comparables si l'on considère des caméras avec le même champ de vue (d'une dizaine de centimètres) pour contrôler la position du pic de Bragg. Une caméra multi-fente capable de mesurer l'ensemble du profil de rayons γ prompts serait typiquement trois fois plus chère. À noter que la caméra simple-fente nécessiterait probablement d'être repositionnée au cours du traitement de manière à ce que le pic de Bragg soit toujours au centre de la caméra. L'image de la caméra simple-fente est en effet déformée à mesure qu'on s'éloigne du centre de la caméra.

En ce qui concerne la caméra avec TOF, on peut remarquer qu'elle présente une précision égale, voire meilleure que la caméra sans TOF avec une résolution spatiale deux fois plus petite. Encore une fois, ceci pourrait s'avérer avantageux dans les cas cliniques où la détection des hétérogénéités dans le profil de rayons γ prompts pourrait être décisive dans le contrôle du parcours des ions.

D'autres études ont été effectuées dans le monde sur l'utilisation d caméras collimatées pour le contrôle de l'hadronthérapie. Bom *et al.* ont notamment montré (comme Smeets *et al.*) qu'une caméra simple-fente pouvait fournir une information sur la position du pic de Bragg avec une précision millimétrique à l'échelle d'un « pencil beam » dans le cas d'une cible homogène [Bom *et al.*, 2012]. En ce qui concerne le concept de caméra multi-fentes, l'optimisation menée par Min *et al.* a été effectuée avec une méthode d'optimisation différente de celle utilisée dans le cadre de la thèse de Frauke Roellinghoff [Min *et al.*, 2012]. Il en résulte une précision sur la détermination

de la position du « fall-off » (*FRP*) moins bonne de $\sim 50\%$ [18]. Enfin, Biegun *et al.* ont mis en évidence, par simulation, l'intérêt de la mesure de temps de vol pour le contrôle du parcours des ions lors d'une protonthérapie [Biegun *et al.*, 2012]. Ce travail est complémentaire à notre étude expérimentale présentée au paragraphe 1.2.3 (p. 19).

Il reste encore beaucoup de travail pour intégrer une caméra dans le « workflow » clinique. Il faut tout d'abord avoir un outil de prédiction des profils γ prompts suffisamment précis pour obtenir un contrôle millimétrique du parcours et suffisamment rapide pour être intégrés à la planification du traitement. Il s'agit ensuite d'intégrer la caméra à l'ensemble du système de contrôle d'un centre de traitement. D'après Julien Smeets et Damien Prieels d'IBA, il n'est pas certain que les centres déjà construits puissent accueillir ce type de caméra.

Se pose également la question de l'applicabilité des caméras γ prompts aux systèmes de délivrance passive du faisceau. Motteabbed *et al.* ont montré que les rayons γ prompts pouvaient être en principe utilisés [Motteabbed *et al.*, 2011]. Mais les neutrons secondaires créés dans la ligne de faisceau pourraient conduire à un aveuglement de la caméra γ prompts. La mesure de temps de vol pourrait s'avérer décisive dans ce cas²⁰.

1.5 Conception d'une caméra Compton

Pour la tomographie de photon unique (TEMP), la caméra Compton présente *a priori* l'avantage d'une efficacité beaucoup plus grande qu'une gamma-caméra collimatée classique, puisque aucune collimation mécanique n'est nécessaire. L'efficacité peut en principe être augmentée de plusieurs ordres de grandeur. L'objectif du projet ANR GamHadron (2009-2014) est la conception et la mise au point d'une caméra Compton à temps de vol pour le contrôle en ligne de l'hadronthérapie. Ce sujet est également soutenu par le projet ENVISION (WP3). L'étude de l'application de cette caméra à la médecine nucléaire était également prévue dans la continuité de ce projet GammaHadron et elle fait actuellement l'objet de la thèse de Jean-Luc Ley.

1.5.1 Conception de caméras à une et deux diffusions

Une particularité de l'imagerie des rayons γ prompts pour le contrôle de l'hadronthérapie est le fait que le spectre en énergie de ces rayons γ s'étende de 0 à une dizaine de MeV. La probabilité d'absorption totale des rayons γ dans un absorbeur après une diffusion Compton dans un diffuseur est de l'ordre de 10% : si l'on considère un absorbeur en LYSO, l'interaction dominante est la diffusion Compton et la probabilité d'interaction par centimètre de LYSO est de l'ordre de 30% pour des rayons γ de quelques MeV.

Nous avons donc choisi d'étudier un premier type de caméra composée de deux détecteurs-diffuseurs en silicium relativement épais (1 cm) et d'un scintillateur absorbeur (caméra Compton à double diffusion). Le silicium a été choisi de manière à favoriser la diffusion Compton (matériau de numéro atomique relativement petit). Un deuxième type de caméra à simple diffusion a par la suite été conçu de manière à accroître sensiblement l'efficacité de détection tout en conservant une résolution spatiale acceptable malgré une fraction non négligeable d'absorption partielle des rayons γ .

Une autre particularité de l'imagerie des rayons γ prompts pour le contrôle de l'hadronthérapie est la possibilité d'utiliser la trajectoire de l'ion incident pour reconstruire le point d'émission des rayons γ .

20. Le facteur d'atténuation des protons dans un ligne d'irradiation passive peut atteindre un facteur 100.

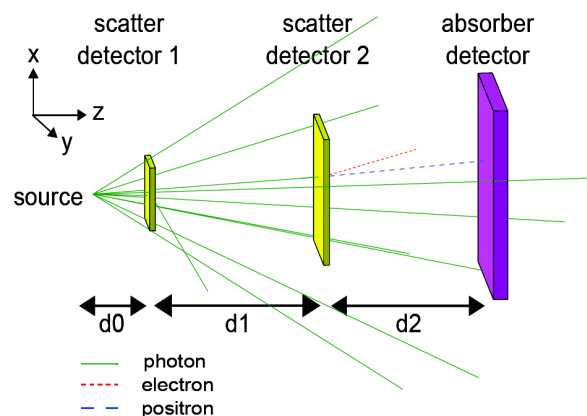


Figure 1.24 – Schéma de la caméra Compton à double diffusion. La source est placée au centre du champ de vue de la caméra à une distance d_0 . d_1 et d_2 sont les distances inter-détecteurs [9].

		scatterer 1	scatterer 2	absorber
$x \times y \times z$	(cm)	$10 \times 10 \times 1$	$20 \times 20 \times 1$	$30 \times 30 \times 2.5$
$\epsilon_{x/y}$	(mm)	1	1	5
ϵ_z	(mm)	1	1	25
ϵ_E	(keV)	2	2	not relevant
dist. to source	(cm)	10	40	70
upper E. threshold (MeV)		2	2	not relevant

Tableau 1.10 – Principaux paramètres de la caméra Compton à double diffusion [9].

Caméra Compton à double diffusion

La figure 1.24 présente la géométrie de la caméra Compton à double diffusion. Le tableau 1.10 donne les valeurs des paramètres qui ont été retenus après une étude de leur influence sur la résolution spatiale et l'efficacité de la caméra.

Idéalement, les points d'émission des rayons γ sont obtenus avec des événements pour lesquels les diffusions Compton ont lieu sans échappement des électrons de recul et le rayon γ n'effectue qu'une seule interaction dans l'absorbeur (événements « vrais »).

Un premier travail de cette étude a consisté à définir des seuils en énergie déposée dans les diffuseurs pour rejeter les « mauvais » événements qui peuvent être classés de la manière suivante :

- Les dépôts d'énergie dans les trois détecteurs résultent de l'interaction du photon primaire mais soit un électron de recul ne dépose pas toute son énergie dans un diffuseur, soit le photon subit plus d'une interaction Compton dans un diffuseur (dégradation de l'information spatiale sur un diffuseur). Ces événements conduisent à des dépôts d'énergie inférieurs à 1 MeV dans chaque diffuseur (catégorie 1) ;
- Un électron (ou un positon) de haute énergie provenant du premier diffuseur dépose de l'énergie dans le second entre 3 et 6 MeV (catégorie 2) ;
- un photon de bremsstrahlung ou d'annihilation de positon conduit à un dépôt d'énergie inférieur à 200 keV dans le second diffuseur (catégorie 3).

Nous avons montré qu'un seuil en énergie de 2 MeV sur les 2 diffuseurs permettait de supprimer 95% des mauvais événements tout en ne rejetant que 5% des « vrais » événements [22].

La figure 1.25 présente la réponse de la caméra à une source ponctuelle (PSF) de rayons γ

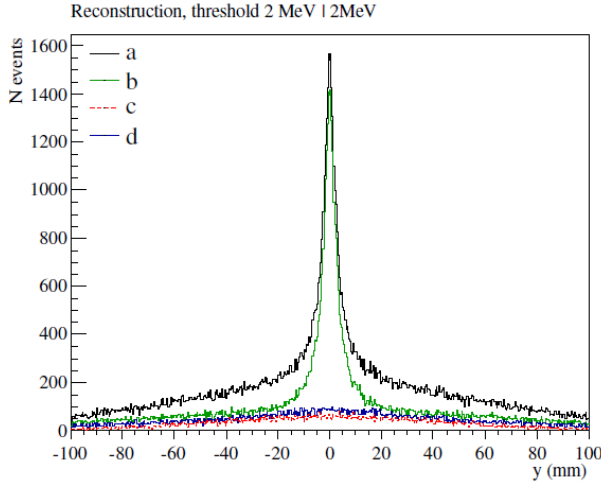


Figure 1.25 – Distribution reconstruite des points d'émission des rayons γ prompts par intersection ligne-cône (la ligne correspondrait à la trajectoire d'un ion incident lors d'une hadronthérapie) et avec un seuil en énergie de 2 MeV sur chaque diffuseur. a : tous les événements (avec cette sélection en énergie), b : « vrais » événements, c : « mauvais » événements de catégorie 2, d : autres événements (principalement de « mauvais » événements de catégories 1 et 3) [9].

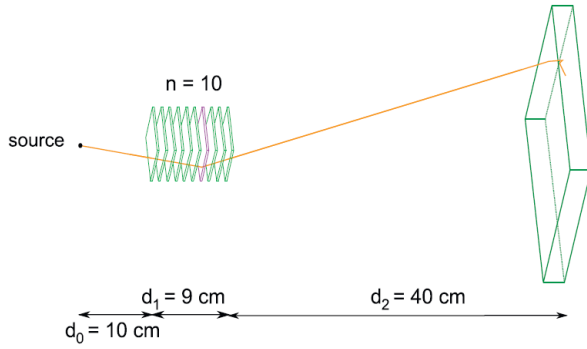


Figure 1.26 – Schéma de la caméra Compton à une diffusion. La source est placée au centre du champ de vue de la caméra à une distance d_0 . d_1 et d_2 sont les distances inter-détecteurs. Les distances données dans la figure correspondent à la configuration choisie (résolution spatiale de 8,3 mm et efficacité de $\sim 25 \times 10^{-5}$) [19].

prompts (spectre obtenu par simulations Geant4). La résolution spatiale est de 6 mm environ. L'efficacité de détection est de (10^{-5}) environ. Les nombres moyens de rayons γ prompts attendus donnés dans le tableau 1.7 montre que même en faisceau de protons, on détecterait moins d'un rayon γ par millimètre de parcours dans un « pencil beam » de la partie distale de la tumeur.

L'objectif étant de développer un dispositif de contrôle à l'échelle d'un « pencil beam » de protons, l'efficacité de la caméra Compton devait être améliorée de 1 à 2 ordres de grandeur. Une optimisation de la caméra à double diffusion était envisageable mais il semblait impossible de gagner deux ordres de grandeur sans augmenter considérablement la taille de la caméra, déjà relativement importante.

Nous avons donc choisi d'étudier dans quelle mesure il était possible d'utiliser une caméra à simple diffusion malgré une absorption partielle d'une fraction non négligeable *a priori* de rayons γ .

Caméra Compton à simple diffusion

La figure 1.26 présente la géométrie de la caméra Compton à simple diffusion. Les dimensions principales de cette caméra sont comparables aux dimensions de la caméra à double diffusion : les distances « source-premier diffuseur » (10 cm) et les surfaces de l'absorbeur ($300 \times 300 \text{ mm}^2$) sont les mêmes ; les distances « source-absorbeur » sont proches (60 vs 70 cm). Les 10 diffuseurs en silicium ont une taille de $80 \times 80 \times 2 \text{ mm}^3$.

La forme de la réponse de la caméra à simple diffusion à une source ponctuelle (PSF) de rayons γ prompts est très proche de celle de la caméra à double diffusion (figure 1.25). La

		Double diffusion	Une diffusion
Diffuseur	Nombre	2	10
	Épaisseur (mm)	10	2
Absorbeur	Surface (mm ²)	300×300	
	Épaisseur (mm)	25	
Efficacité (10 ⁻⁵)		~ 1,5	~ 25
Résolution (mm)		~ 6	~ 8

Tableau 1.11 – Principaux paramètres, résolution et efficacité des caméras Compton à simple et double diffusion.

résolution spatiale est donc légèrement dégradée (8,3 mm FWHM) mais l'efficacité de détection est augmentée d'un facteur ~ 15 (tableau 1.11). Cette efficacité est définie comme le nombre de rayons γ subissant une diffusion Compton dans l'un des 10 diffuseurs et une absorption partielle ou totale dans l'absorbeur.

Optimisation de l'absorbeur

La géométrie et le matériau de l'absorbeur ont fait l'objet d'une optimisation dédiée [20]. Quatre scintillateurs ont été considérés : NaI, LaBr₃, LYSO et BGO. La résolution spatiale de la reconstruction par logique Anger est supposée de l'ordre de 5 mm. Aucune information sur la profondeur d'interaction n'est considérée.

La figure 1.27 présente l'efficacité de détection et la résolution spatiale obtenues avec ces quatre scintillateurs en fonction de l'épaisseur de l'absorbeur. L'évolution de l'efficacité de détection n'apporte aucune surprise : elle augmente rapidement entre 1 et 4-5 cm puis tend vers une valeur limite. La résolution spatiale s'améliore avec l'épaisseur à mesure que la probabilité d'absorption totale augmente puis se détériore lorsque l'erreur de parallaxe l'emporte. Le NaI présente les moins bonnes performances. Le LaBr₃ n'est pas mauvais grâce à sa bonne résolution en énergie mais reste néanmoins limité par un faible pourcentage d'absorption totale. Le LYSO et le BGO ont les meilleures performances en termes d'efficacité²¹ et de résolution spatiale. Le BGO est sensiblement moins cher que le LYSO qui présente en plus l'inconvénient d'être radioactif²². Par ailleurs, l'épaisseur optimale d'absorbeur est d'environ 4 cm pour le LYSO et 4,5 cm pour le BGO.

1.5.2 Application à des conditions cliniques

L'applicabilité clinique du contrôle de l'hadronthérapie avec une caméra Compton a été étudiée par simulation Monte Carlo. Une première étude a été menée dans le cadre de la thèse de Marie-Hélène Richard avec un faisceau d'un accélérateur de protonthérapie d'IBA (C230). Cette étude a été reprise par Jean-Luc Ley et étendue au faisceau d'ions carbone du synchrotron de HIT [21].

Le dispositif simulé est le suivant :

21. Ils présentent en effet les valeurs de « Z effectif » les plus élevées.

22. La caméra Compton est un système de détection mono-photonique contrairement à la TEP où la détection en coïncidence des deux photons de 511 keV dans la fenêtre de coïncidence permet de s'affranchir de la radioactivité intrinsèque.

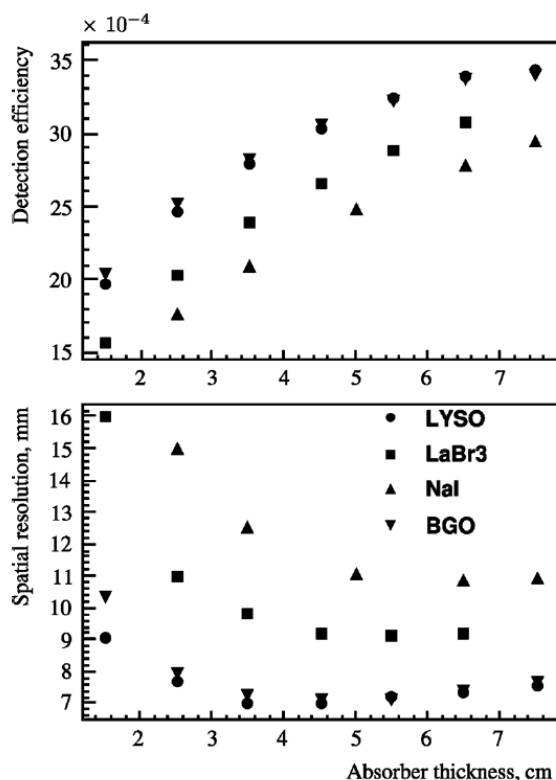


Figure 1.27 – Efficacité de détection et résolution spatiale de la caméra Compton en fonction de l'épaisseur de l'absorbeur. Densité : 7,13 (BGO), 7,3 (LYSO), 5,06 (LaBr₃) et 3,67 (NaI) [20].

- une caméra à une diffusion à 10 cm de la ligne du faisceau,
- une cible de PMMA parallélépipédique de 25 cm de long et de 10 cm de côté,
- une résolution temporelle de 15 ns (FWHM) pour les diffuseurs et 3 ns (FWHM) pour l'absorbeur (LYSO),
- des faisceaux de protons et d'ions carbone dont le parcours dans le PMMA est de 155 mm (respectivement 160 MeV et 305 MeV/u) : on suppose que ces faisceaux sont produits respectivement par le cyclotron C230 d'IBA et le synchrotron d'Heidelberg dont les caractéristiques principales sont résumées dans le tableau 1.12.

	Protons	Ions carbone
Accélérateur	Cyclotron C230 IBA	Synchrotron (HIT)
Intensité clinique (ion/s)	2×10^{10}	5×10^7
Énergie	160 MeV	305 MeV/u
Durée du paquet d'ions (ns)	3,2	30
Période (ns)	9,4	170
Nbre de particules par paquets	217	9

Tableau 1.12 – Caractéristiques des faisceaux cliniques de protonthérapie et de carbone thérapie. Les caractéristiques du C230 d'IBA sont bien connues. Les chiffres donnés sur la structure temporelle du faisceau de HIT sont moins précis.

Les événements en coïncidence sont définis de la manière suivante :

- Coïncidence : un dépôt d'énergie dans l'absorbeur et un dépôt d'énergie dans un détecteur (et un seul) du diffuseur.
- Coïncidences aléatoires : les dépôts d'énergie dans le diffuseur et l'absorbeur proviennent de deux ions incidents différents.
- Vraies coïncidences : les dépôts d'énergie dans le diffuseur et l'absorbeur proviennent d'une ou plusieurs radiations issues d'un même ion incident.
 - Même rayon γ : vraie coïncidence issue d'un seul et même rayon γ .
 - Autre :
 - deux types de particules,
 - deux rayons γ différents ,
 - même particule (autre qu'un rayon γ).

Le tableau 1.13 donne les proportions des différents types de coïncidences ainsi que les taux de comptage simples et en coïncidence avec un faisceau constitué d'ions « isolés »²³ et des faisceaux de protons et d'ions carbone définis dans le tableau 1.12. La figure 1.28(a) présente les profils reconstruits avec la méthode de reconstruction ligne-cône et le faisceau d'ions carbone. Lorsque la ligne du faisceau coupe le cône défini par les événements détectés dans la caméra, il y a deux solutions mais seule la solution la plus proche du pic de Bragg attendu est prise en compte. Lorsque la ligne et le cône ne se croisent pas, il n'y a pas de solution, ce qui n'est pas rare dans le cas de coïncidences aléatoires (ou de coïncidences vraies qui ne sont pas dues à un seul et même γ). C'est la raison pour laquelle les proportions des différents types de coïncidences sur la figure 1.28(a) ne correspondent pas tout à fait aux proportions données dans le tableau 1.13 : dans la cible de PMMA, les vraies coïncidences « même γ » représentent environ 25% de l'ensemble des coïncidences. La figure 1.28(b) présente les profils reconstruits lorsque la caméra est décalée de 50 mm après la position du pic de Bragg. Le profil de coïncidences « même γ » ne change pas puisque les événements sont reconstruits dans le référentiel de la cible. En revanche, la distribution des coïncidences aléatoires est bien décalée : ce type de coïncidence dépend principalement de la position de la caméra vis-à-vis de la cible. L'information sur le parcours se trouve uniquement dans les coïncidences « même particule ».

Le tableau 1.12 permet de tirer les conclusions suivantes :

- les fractions de coïncidences « même γ » sont relativement faibles avec des détecteurs réalistes (fenêtre de coïncidence de 40 ns), même en considérant un faisceau avec des ions isolés (ii) : 50% en protons et 20% en carbone,
- la structure en temps du cyclotron C230 d'IBA conduit à une fraction très importante de coïncidences fortuites, de l'ordre de 90%,
- la structure en temps et l'intensité du synchrotron de HIT est plus favorable et conduit à une fraction de coïncidences fortuites de l'ordre de 65%,
- les taux de comptage sont considérables : ils sont *a priori* gérables dans le cas de la carbone thérapie mais les taux en protonthérapie sont rédhibitoires.

L'énergie déposée dans les détecteurs lors des différents types d'événements a été étudiée. Les vraies coïncidences dues aux particules chargées conduisent à des dépôts élevés d'énergie (supérieurs à 10 MeV dans l'absorbeur et 1 MeV dans les détecteurs silicium), ce qui permet de les supprimer facilement. En revanche, les autres vraies coïncidences et les coïncidences aléatoires conduisent à des dépôts d'énergie très similaires. Il n'est donc pas possible d'améliorer la proportion de coïncidences vraies par des sélections en énergie.

Les pistes principales d'amélioration du taux de vraies coïncidences sont en fait les suivantes :

- La mesure de temps de vol entre l'hodoscope (ou la HF du faisceau) et l'absorbeur pourrait

23. C'est-à-dire qu'il n'y a pas de corrélation entre les événements issus d'ions incidents différents.

			Fraction (%)			Taux de comptage (MHz)		
			Vraies coïncidences		Coïnc.	Coïnc.	Simple	
			Même γ	Tout	fortuites		Diff.	Absorbeur
Protons	ii	parfaits	90	100	0			
		réalistes	50		0			
	IBA	parfaits	85	90	10	5	20	300
		réalistes	5	10	90	15		
Carbone	ii	parfaits	85	100	0			
		réalistes	20		0			
	HIT	parfaits	80	95	5	0,03	1	10
		réalistes	10	35	65	0,3		

Tableau 1.13 – Proportions des différents types de coïncidences (chiffres arrondis) et taux de comptage simples et en coïncidence avec des faisceaux « ion isolé » (ii) (pas de corrélation entre les événements issus d'ions incidents différents) et des faisceaux de protons et d'ions carbone définis dans le tableau 1.12. Fenêtre de coïncidence : 0,4 ns (détecteurs parfaits) et 40 ns pour des diffuseurs et un absorbeur avec des résolutions temporelles de 15 et 3 ns (FWHM), respectivement (adapté de [21]).

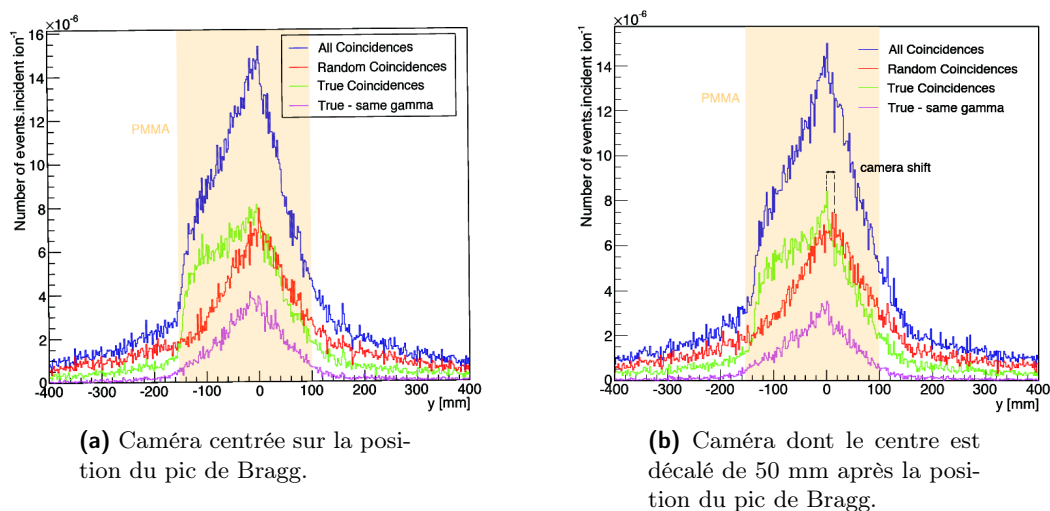


Figure 1.28 – Profils reconstruits avec des détecteurs réalistes (fenêtre de coïncidence de 40 ns), la méthode de reconstruction ligne-cône et le faisceau d'ions carbone définis dans le tableau 1.12. L'échelle des ordonnées correspond à un nombre d'événements par ion incident et par mm [21].

- réduire sensiblement le bruit de fond, notamment dans le cas des faisceaux d'ions carbone.
- L'utilisation d'une fenêtre de coïncidence plus petite : la fraction de coïncidences aléatoires est inférieure à 10% avec des détecteurs parfaits (fenêtre de 0,4 ns) ; il paraît difficile d'utiliser une fenêtre de coïncidence inférieure à 15 ns avec des détecteurs silicium. Mais la caméra Compton développée dans le cadre d'ENVISION avec uniquement des scintillateurs LaBr_3 pourrait peut-être utiliser une fenêtre de coïncidence très étroite ²⁴.
- L'utilisation d'un algorithme de reconstruction dédié (ex : un algorithme itératif du type MLEM) : la figure 1.28 montre qu'une simple reconstruction ligne-cône améliore sensiblement la proportion de coïncidences vraies « même γ » ; les points qui ne correspondent pas à une source réelle pourraient être éliminés lors d'un processus de reconstruction itératif, ce qui améliorerait la qualité du « fall-off » reconstruit.

1.5.3 Application en médecine nucléaire

La tomographie à émission monophotonique (TEMP ²⁵) est utilisée principalement dans les domaines de la cardiologie [Rahmim and Zaidi, 2008] et de la neurologie. Elle permet de diagnostiquer des problèmes de vascularisation du cœur et des pathologies du système nerveux central, notamment les maladies neurodégénératives, l'épilepsie, ou la pathologie cérébrovasculaire [Hart, 2013].

Le choix entre les modalités TEMP et TEP dépend beaucoup des capacités de ciblage des différents radio-traceurs et donc des aspects biologiques. Mais les aspects physiques sont également importants : on peut citer par l'exemple l'efficacité de détection de la TEP (de l'ordre de 10^{-2}) nettement supérieure à celle de la TEMP (de l'ordre de 10^{-4} à 10^{-5}) [Rahmim and Zaidi, 2008]. La TEMP permet en revanche des durées d'acquisition plus longues grâce à la durée de vie en général plus élevée de ses radio-isotopes, ce qui permet d'observer des processus biologiques sur plusieurs heures, voire plusieurs jours après administration du radio-traceur. L'une des principales limitations de la TEMP est probablement son efficacité de détection relativement faible. La caméra Compton pourrait permettre un gain substantiel d'efficacité à condition que des radio-traceurs émettant des rayons γ de « haute » énergie (autour de 1 MeV) soient disponibles. Les rayons γ de ces radio-traceurs présenteraient en plus l'avantage d'être moins atténués que ceux des radio-isotopes conventionnels : l'atténuation des rayons γ dans l'eau est divisée par deux entre 200 keV et 1 MeV.

Les caméras Compton sont surtout utilisées pour détecter les rayons γ de haute énergie dans le domaine de l'astrophysique. Mais depuis un peu plus de 10 ans, d'autres applications sont à l'étude dans le domaine de la médecine nucléaire, du contrôle de la radioactivité ambiante (accident de centrale nucléaire, démantèlement, etc.) et de la lutte contre la prolifération nucléaire. Ces deux dernières applications ont connu un développement particulièrement rapide ces dernières années (voir notamment les proceedings de la dernière conférence IEEE-TNS, Seoul 2013).

L'application à la médecine nucléaire de la caméra Compton développée par la collaboration IPNL-LPC Clermont ²⁶ est étudiée depuis fin 2012 dans le cadre de la thèse de Jean-Luc Ley ²⁷.

24. Cette caméra est développée par un groupe de l'IFIC à Valencia.

25. La TEMP mesure la distribution d'un radio-traceur émetteur γ . La caméra d'une TEMP (souvent appelée caméra gamma) est constituée d'un plan de scintillateur placé derrière un collimateur qui permet d'obtenir une information sur la direction d'incidence des photons détectés. Elle tourne pendant l'examen pour permettre une reconstruction tomographique de la distribution du radio-traceur.

26. Groupes CAS-PHABIO et AVIRM

27. Le projet ANR GamHadron a pour objectif de développer une caméra Compton qui puisse être utilisée à

Un travail de simulation a été mené pour étudier l'efficacité et la résolution angulaire ARM de la caméra en fonction de l'énergie des rayons γ et des paramètres géométriques de la caméra. La résolution spatiale est évaluée à partir de la résolution angulaire (ARM , « angular resolution measure ») qui correspond à la FWHM de la distribution de $\delta\theta$ où :

$$\delta\theta = \theta_g - \theta_C \quad (1.10)$$

avec θ_g l'angle obtenu à partir de la position de la source et des positions des interactions du rayon γ dans le diffuseur et l'absorbeur et θ_C l'angle déterminé à la partir de l'équation de diffusion Compton :

$$\cos \theta_C = 1 - m_e c^2 \left(\frac{1}{E_f} - \frac{1}{E_i} \right) \quad (1.11)$$

où m_e est la masse de l'électron, E_i est l'énergie du photon incident²⁸ et $E_f = E_i - E_s$ avec E_s l'énergie déposée dans le diffuseur.

La configuration de référence est la suivante :

- Distance « source-entrée du diffuseur » = 10 cm,
- Diffuseur : 7 détecteurs silicium de 9 cm de côté et séparés de 1 cm (diffuseur de 7 cm de longueur),
- Absorbeur : 100 blocs de BGO pour un absorbeur. Distance « sortie du diffuseur-absorbeur » = 30 cm.

La figure 1.29 présente l'influence de l'énergie de la source γ et de la distance DA « sortie du diffuseur-absorbeur » sur l'efficacité de détection et la résolution angulaire ARM . On constate que la résolution angulaire chute rapidement entre 100 keV et 500 keV, puis décroît plus lentement avec une résolution de $\sim 1^\circ$ à 1 MeV soit ~ 2 mm (FWHM) de résolution spatiale dans la configuration de référence. L'efficacité de détection atteint un maximum de $\sim 10^{-3}$ vers 300 keV, puis décroît de manière exponentielle avec une efficacité de 6×10^{-4} à 1 MeV. La caméra Compton a donc une efficacité de détection supérieure à celle d'une caméra gamma de 1 à 2 ordres de grandeur. Le choix de distance DA est bien sûr un compromis entre efficacité de détection et résolution spatiale. Une distance DA de 30 cm semble une bonne option pour atteindre une résolution spatiale millimétrique tout en conservant une efficacité relativement importante.

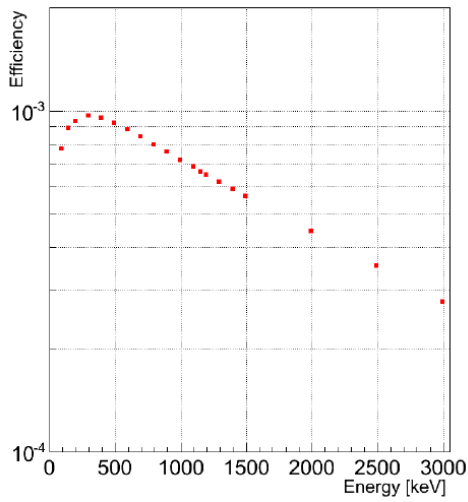
1.5.4 Discussion et perspectives

Depuis 5 ans environ, d'autres types de caméras Compton ont été étudiées dans le cadre du contrôle de l'hadronthérapie. Le tableau 1.14 présente une synthèse des caractéristiques de ces caméras avec notamment les caméras développées dans le cadre du projet européen ENVISION. À noter que la caméra Compton développée à Kyoto n'a pas été conçue à l'origine pour le contrôle de l'hadronthérapie mais pour la détection de rayons γ autour du MeV en général.

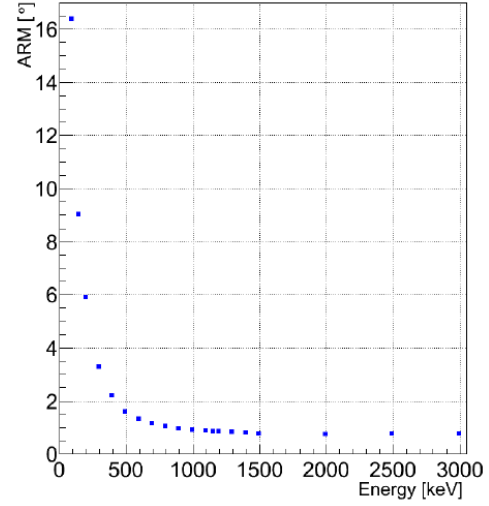
Le spectre d'énergie des rayons γ prompts s'étendant jusqu'à 10 MeV environ, la probabilité que ces rayons γ ne déposent pas toute leur énergie dans la caméra est *a priori* non négligeable. C'est pourquoi les premiers modèles de caméra Compton étaient orientés vers la détection d'événements à trois interactions (« 3-stage cameras ») [Peterson et al., 2010, Robertson et al., 2011, Seo et al., 2011] [22]. Comme cela a été mentionné à la section 1.5.1, l'efficacité de ces caméras de l'ordre de 10^{-5} ne permet pas vraiment d'envisager un contrôle de la protonthérapie à l'échelle

la fois pour le contrôle de l'hadronthérapie et l'imagerie médicale.

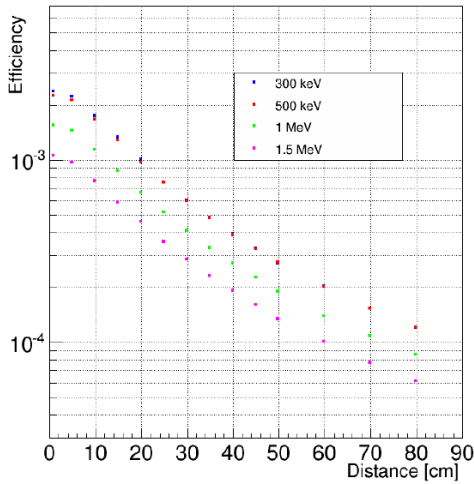
28. Cette énergie est connue en imagerie nucléaire contrairement au cas de la détection des rayons γ prompts.



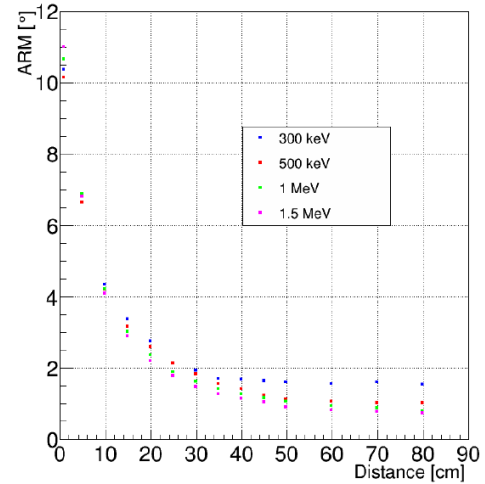
(a) Efficacité vs énergie



(b) ARM vs énergie



(c) Efficacité vs distance DA



(d) ARM vs distance DA

Figure 1.29 – Efficacité et résolution angulaire ARM en fonction de l'énergie et de la distance DA « sortie du diffuseur-absorbeur ». Les influences de l'énergie et de la distance DA ont été effectuées avec des paramètres différents de caméra. Influence de l'énergie : absorbeur de $38 \times 38 \times 3 \text{ cm}^3$, résolutions réalistes et θ_g déterminé avec la position exacte de la première interaction dans le BGO. Influence de la distance DA : absorbeur de $30 \times 30 \times 3 \text{ cm}^3$, détecteurs parfaits (en terme de résolutions spatiale et énergétique) et θ_g déterminé avec le barycentre des interactions dans le BGO.

d'un « pencil-beam ». Les caméras développées dans le cadre d'ENVISION se sont donc plutôt orientées vers la détection d'événements à deux interactions : le fait qu'une partie des photons ne déposent pas toute leur énergie dans la caméra conduit à une dégradation acceptable de la résolution de la caméra [9]. Une autre approche consiste à mesurer la trajectoire des électrons dans un gaz [Kurosawa et al., 2012], un hodoscope [Kim et al., 2012b, Kim et al., 2012a] ou des détecteurs silicium minces [Thirolf et al., 2014].

Les approches suivies par les différents groupes de recherche sont donc relativement variées notamment sur les choix des matériaux (silicium (DSSD), LaBr_3 , CdZnTe) avec des performances intrinsèques et des coûts extrêmement différents. Peu de prototypes sont actuellement opérationnels et aucune mesure n'a été effectuée. Le seul profil de rayons γ prompts mesuré avec une caméra Compton a été obtenu avec l'ETCC de Kyoto avec un courant très faible de 2,5 pA (inférieur aux intensités cliniques de trois ordres de grandeur). Par ailleurs, ce profil ne présente pas une chute très nette dans la région du pic de Bragg.

Par ailleurs, la reconstruction des images est un point crucial. Les programmes de développement de caméras Compton ont, pour la plupart, un axe de recherche sur des algorithmes de reconstruction analytiques ou itératifs. C'est le cas à Lyon, où un groupe de l'INSA développe ces deux types d'algorithmes [Maxim et al., 2009, Frandes et al., 2010, Frandes, 2010, Lojano, 2013] [23] en collaboration avec le groupe CAS-PHABIO de l'IPNL (au sein du programme de recherche d'ETOILE et du WP3 d'ENVISION). On peut également citer le travail de Mackin *et al.* aux États-Unis [Mackin et al., 2012].

Reste néanmoins que l'applicabilité clinique de la caméra Compton pour le contrôle de l'hadronthérapie n'est pas évidente à cause du taux de coïncidences aléatoires élevé prédit par simulations Monte Carlo. Cette problématique des taux de coïncidences fortuites semble confirmée par des simulations FLUKA de la caméra développée à Valencia (empilement de LaBr_3) (présentation de Ortega *et al.* à IEEE 2013 [Ortega et al., 2013]).

Enfin, l'application de cette caméra à l'imagerie médicale semble prometteuse puisque l'efficacité de détection et la résolution angulaire sont respectivement de l'ordre de 6×10^{-4} et 1° à 1 MeV : l'efficacité est 1 à 2 ordres de grandeur plus élevée que la TEMP conventionnelle et la résolution spatiale est de ~ 5 mm (FWHM) pour une source à 10 cm.

1.6 Développements instrumentaux

1.6.1 Les caméras

Comme nous l'avons vu au paragraphe section 1.5.1, les simulations Monte Carlo de la caméra Compton à simple diffusion ont convergé vers la géométrie suivante : un empilement d'une dizaine de détecteurs silicium de 2 mm d'épaisseur et un absorbeur en LYSO ou en BGO de 4 à 5 cm d'épaisseur.

Par ailleurs, nous avons eu l'opportunité de récupérer une centaine de blocs de BGO issus du démontage d'une TEP Siemens ECAT EXACT HR+. Bien que ces blocs BGO aient une épaisseur de 3 cm, légèrement inférieure à l'épaisseur optimum, ils permettent d'atteindre une efficacité de détection et une résolution spatiale proches de celles de la caméra optimisée (voir figure 1.27). Chaque bloc est lu par 4 PM.

En ce qui concerne les détecteurs silicium, l'entreprise Sintef n'a pu livrer que 7 détecteurs (sur les 10 commandés) avec des performances proches des spécifications définies dans le cadre du projet GamHadron. La caméra Compton actuellement développée est donc constituée de 7 détecteurs silicium de 2 fois 64 « strips » (diffuseur) et de 100 blocs de BGO (absorbeur) dont

1.6. DÉVELOPPEMENTS INSTRUMENTAUX

Group		Stages	Scatt.	Abs.	Eff. (10 ^{−5})	Res. (mm)	Proto.	PG prof. meas.	Ref.
Lyon		3	DSSD	LYSO	~ 1	6	∅	∅	[22]
États-Unis			Ge		~ 1	?			[Robertson et al., 2011]
Seoul			DSSD	NaI	?	~ 12	Operat.		[Seo et al., 2011]
ENVISION	Lyon	2	DSSD	BGO	~ 25	8	In prog.		[19]
	Valencia		LaBr ₃	∅	?	?	In prog.		[Llosá et al., 2012]
	Dresden		CdZnTe	LSO	?	6	Operat.		[Kormoll et al., 2011]
ETCC	Kyoto	Gas : Ar+C ₂ H ₆		GSO	0.3	?	Operat.	✓	[Kurosawa et al., 2012]
	Seoul	γ conv+hodo.		CsI	0.6	100	∅		[Kim et al., 2012a]
	Garching*	2	DSSD	LaBr ₃	~ 25@1 MeV	~ 14	In prog.	∅	[Thirolf et al., 2014]

Tableau 1.14 – Caméras Compton développées dans le monde pour le contrôle de l'hadronthérapie. ETCC : Electron Tracking Compton Camera. DSSD : Double Sided Silicon Detectors. L'efficacité et la résolution spatiale sont données pour une source à 10 cm de la caméra. *Ludwig-Maximilians-University Munich (LMU).

	Diffuseur	Absorbeur
Surface (cm ²)	9×9	40×40
Épaisseur (cm)	0,2	3
Résolution spatiale (mm) (FWHM)	1	5
Résolution en énergie	2 keV à 1 MeV	17% à 511 keV
Taux de comptage (MHz)	1	

Tableau 1.15 – Caractéristiques et performances attendues des détecteurs de la caméra Compton.

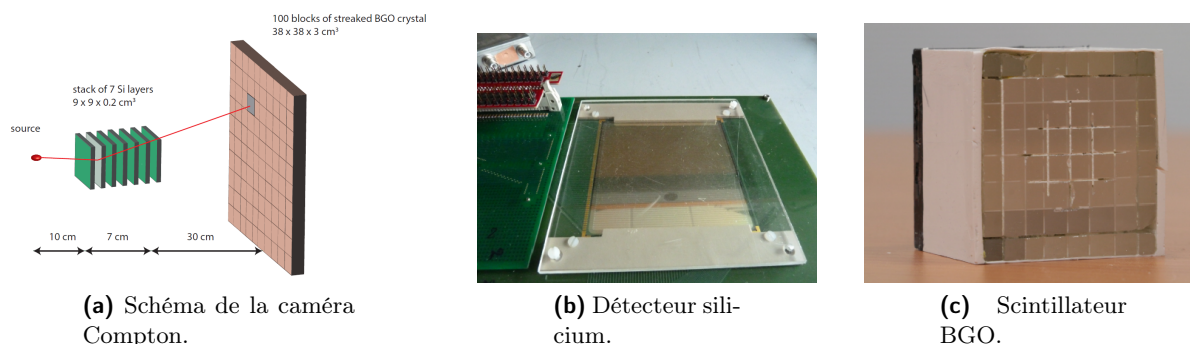


Figure 1.30 – Schéma et détecteurs de la caméra Compton actuellement développée dans le cadre du projet GamHadron. La géométrie de cette caméra a été optimisée par simulations Monte Carlo (section 1.5.1 p. 43).

les caractéristiques et les performances attendues sont résumées dans le tableau 1.15. La figure 1.30 présente un schéma de la caméra ainsi que les photos d'un détecteur silicium et d'un bloc de BGO. On remarque les stries du BGO qui servent à « pixeliser » le monobloc pour obtenir une information spatiale équivalente à celle d'un bloc pixelisé.

Toute l'électronique de lecture et d'acquisition des détecteurs silicium a été développée au sein du service électronique de l'IPNL²⁹. Les détecteurs ont également été « bondés » au laboratoire³⁰. Une première version d'un ASIC de lecture des détecteurs a été développée³¹. La résolution en énergie obtenue actuellement avec cet ASIC et le détecteur de taille réduite ($15 \times 15 \text{ mm}^2$) est de 8 keV à 356 keV à 15°C. Cette résolution en énergie relativement élevée est probablement dominée par le bruit électronique de l'ASIC qui devrait être réduit sensiblement dans la nouvelle version de l'ASIC (disponible mi-2014). Les cartes de test des détecteurs sont pratiquement terminées et la caractérisation des détecteurs sera effectuée dans les prochains mois par Jean-Luc Ley, Jochen Krimmer et le service électronique. Les cartes d'acquisition sont actuellement développées au service électronique (Xiuchan Chen) et devraient être disponibles mi-2014³². Les détecteurs silicium seront placés dans une enceinte thermostatée pour maintenir les détecteurs à -20°C et limiter le courant de fuite³³. L'électronique analogique et numérique des détecteurs silicium consomme une puissance de l'ordre de 400 W.

Les détecteurs BGO ont été reconditionnés par le LPC Clermont : les scintillateurs ont été repolis et les PM ont été caractérisés et regroupés de manière à ce qu'un bloc BGO soit lu par des PM dont les gains sont similaires. L'électronique de lecture (carte ASM, Analog Sampling Module) et la structure mécanique de l'absorbeur sont également fournies par le LPC Clermont.

L'acquisition μ TCA a été développée au LPC Clermont³⁴ puis à Marseille³⁵. La communication entre l'acquisition et l'ordinateur d'acquisition est assurée par un lien ethernet gigabit. Le programme d'acquisition est en cours de développement par le service informatique de l'IPNL (Bruno Carlus, Noël Giraud).

La caméra collimatée utilisera également les blocs BGO comme absorbeur. Il est prévu d'avoir

29. L'ensemble de ces développements a été supervisé par Yannick Zoccarato et Hervé Mathez.

30. Didier Bon et Didier Delaunay

31. Développée par Mokrane Dahoumane dans le cadre des 18 mois d'IR financé par le projet ENVISION.

32. Conception et routage par Fabien Doizon et William Tromeur.

33. Conception par l'entreprise FRIMA CONCEPT suivie par Jean-Luc Montorio.

34. Oussama Bouhadida (thèse effectuée dans le cadre d'ENVISION et GamHadron).

35. Carlos Abellan (IR financé par ENTERVISION).

une caméra d'environ 30 cm de long constituée de deux étages de 12 cm de haut. La conception de la caméra en deux étages indépendant permettra de faciliter la manipulation de la caméra. Chaque étage est constitué de 30 blocs de BGO (~ 10 kg) et d'un collimateur (~ 40 kg par étage).

La table de positionnement commune aux deux caméras a été conçue au service mécanique de l'IPNL par Jean-Luc Montorio début 2014.

1.6.2 L'hodoscope

Un hodoscope de faisceau fournit la position transverse des ions incidents et éventuellement un étiquetage en temps de ces ions. De nombreux dispositifs ont été développés en physique des particules. Ils sont en général de fibres scintillantes couplées à des fibres claires pour transporter les photons de scintillation jusqu'à des photo-détecteurs. On peut citer par exemple les hodoscopes suivants :

- L'hodoscope de l'expérience COMPASS constitué d'un empilement de plans de fibres scintillantes cylindriques lues par des PM multi-anodes H-6568. Il est capable de détecter de l'ordre de 10^8 muons par seconde avec une efficacité de détection de 98%, une résolution spatiale de $125\text{ }\mu\text{m}$ (rms) et une résolution temporelle de 300 ps (rms) [Horikawa et al., 2004].
- L'hodoscope OFFSET développé au sein de l'INFN pour des applications médicales : il est composé de fibres scintillantes carrées de $500\text{ }\mu\text{m}$ de côté. Il présente une résolution temporelle d'environ 2 ns et une efficacité maximale de 60% (à cause du « cladding » des fibres) [Lo Presti et al., 2013].

En pratique, la structure temporelle des faisceaux de protons et d'ions carbone peut rendre difficile l'étiquetage spatial et temporel des ions incidents :

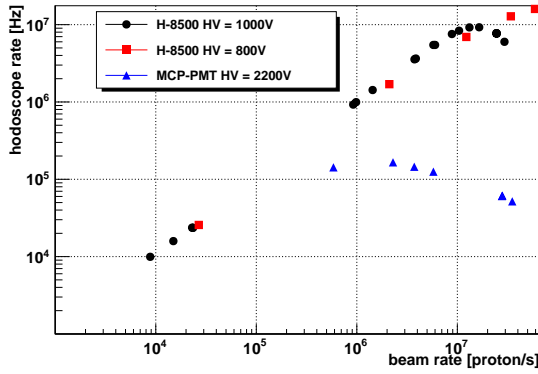
- Faisceau de protons : le cyclotron C230 d'IBA délivre un courant de l'ordre de quelques nA lors d'un traitement (environ 200 protons par paquet de 3,2 ns toutes les 9,37 ns) (présenté dans la section 1.5.2). Avec ce genre de faisceau, il est possible d'obtenir l'instant d'arrivée d'un paquet d'ions et la position moyenne du faisceau. Il n'est pas possible en revanche de détecter les ions individuellement.
- Faisceau d'ions carbone : ils sont produits pour le moment par des synchrotrons qui présentent une macro et une microstructure temporelle : une macrostructure à l'échelle de quelques secondes qui correspond à la phase de remplissage de l'accélérateur et d'accélération des ions, puis à la phase d'extraction des ions de l'anneau. La microstructure est due aux paquets d'ions d'une largeur de quelques dizaines de nanosecondes espacés par des périodes de quelques centaines de nanosecondes. Pour une intensité typique de 5×10^7 ions carbone, on a donc une dizaine d'ions par paquet (avec une période de microstructure de 200 ns). Si les ions touchent des fibres scintillantes différentes, il est alors possible d'avoir un étiquetage temporel et spatial de chaque ion.

L'hodoscope à fibres scintillantes qui a été développé à l'IPNL est composé de :

- 2 prototypes de 2×32 et 2×128 fibres scintillantes carrées de 1 mm de côté (BCF10/12),
- lecture : fibres optiques FORETEC couplées à des PM multi-anodes H-8500 (ou à des MCP-PMT XP-85012).

Le but est de pouvoir détecter des ions à une fréquence de 10^8 Hz avec une résolution temporelle de l'ordre de la nanoseconde.

Shiming Deng a développé un premier ASIC de lecture [Deng, 2012, Deng et al., 2013]. L'ensemble de la chaîne d'acquisition (détecteur, carte d'acquisition et acquisition PXI) a été testé récemment au GANIL avec le prototype de 2×32 voies. L'analyse de données est en cours mais les résultats préliminaires sont encourageants. Auparavant, ce prototype avait été testé avec une

Figure 1.31 – Hodoscope 2×128 voies [24].Figure 1.32 – Taux de comptage de l'hodoscope 2×32 voies en fonction de l'intensité du faisceau de protons d'Orsay [24].

électronique conventionnelle et une acquisition VME. La figure 1.32 présente les taux de comptage de l'hodoscope 2×32 voies en fonction de l'intensité du faisceau de protons d'Orsay. On constate que nous avons pu mesurer des taux de comptage supérieurs à 10 MHz avec les PM multi-anodes H-8500 alimentés avec une haute tension de 800 V. En revanche, les signaux relativement faibles obtenus en sortie des MCP-PMT nous ont obligés à appliquer une tension d'alimentation élevée (2200 V) qui limite le taux de comptage à $\sim 10^5$ Hz. La résolution temporelle a également été mesurée au GANIL avec une électronique conventionnelle et une acquisition VME : elle est de 1 ns (FWHM), ce qui correspond au cahier des charges.

Une nouvelle version de l'ASIC, en cours de test, devrait être bientôt disponible (courant 2014) pour fournir un étiquetage en temps avec une résolution de 140 ps (FWHM) (résolution intrinsèque de l'ASIC). Il comprendra en effet un TDC basé sur une horloge à 160 MHz et une DLL (Delay Locked Loop).

Par ailleurs, les détecteurs diamant restent extrêmement prometteurs même s'il est difficile de fabriquer des détecteurs de grandes tailles. Ces détecteurs sont sensibles aux MIP³⁶, leur signal est très rapide (de l'ordre de 10 ns) et leur résolution temporelle est donc excellente (de l'ordre de 30 ps) [Dehning et al., 2010]. L'utilisation de ce type de détecteur avait été envisagée avec le CEA LIST dans le cadre de l'ANR GamHadron. Le développement de détecteurs de plusieurs centimètres de côté n'a malheureusement pas abouti mais ce genre de développement est à considérer dans les années à venir.

36. Minimum Ionizing Particles

1.7 Imagerie de Vertex d'Interaction

Comme cela a été mentionné en début de ce chapitre (section 1.1.2), la détection des protons secondaires présente l'avantage d'une grande efficacité intrinsèque de détection (proche de 1). Les protons traversant la matière en quasi ligne droite, il est de plus possible de déterminer leur trajectoire avec plusieurs plans de détecteurs (trajectomètre). Contrairement à la détection des rayons γ , la mesure de la direction des protons ne nécessite pas de collimation physique (caméra collimatée) ou électronique (caméra Compton). Comme le taux d'émission des protons secondaires est du même ordre de grandeur que celui des rayons γ (figure 1.3), on peut s'attendre à une statistique de détection très favorable. Les deux inconvénients de cette technique sont les suivants :

- les protons subissent des diffusions multiples dans le patient avant de s'échapper, ce qui conduit à une dégradation de l'information qu'ils véhiculent. Les protons de plus faible énergie s'arrêtent dans le patient ce qui rend la technique peu sensible à ce qui se passe en fin de parcours des ions incidents (les réactions nucléaires induites en fin de parcours conduisent à l'émission de protons de faible énergie),
- cette technique ne s'applique pas à la protonthérapie : les protons secondaires détectés proviennent de l'ion incident qui doit donc nécessairement être plus lourd qu'un proton ³⁷.

1.7.1 Étude de faisabilité par simulation Monte Carlo

Notre démarche s'est articulée en cinq étapes [25] :

- L'évaluation de la précision des taux de production de protons secondaires simulés par Geant4 (9.2). Nous avons pour cela effectué des mesures au GANIL et au GSI pour compléter les données disponibles dans la littérature.
- La comparaison des deux techniques d'IVI envisageables : une technique de « Single-Proton Imaging » (SP-IVI) qui consiste à déterminer l'intersection de la trajectoire d'un proton secondaire et celle de l'ion incident et une technique de « Double-Proton Imaging » (DP-IVI) qui consiste à déterminer l'intersection des trajectoires de deux protons secondaires. La figure 1.33 présente les distributions de vertex générés et reconstruits dans le cas d'une cible cylindrique de PMMA de 10 cm de longueur et de diamètre, un faisceau d'ions carbone de 200 MeV/u et deux trajectomètres placés de part et d'autre de la ligne de faisceau, à 20 cm de l'entrée du faisceau dans la cible et à 10° par rapport à l'axe du faisceau. La forme des distributions reconstruites avec les deux techniques sont similaires. La technique « Single-Proton Imaging » avec une statistique supérieure d'un ordre de grandeur à celle du « Double-Proton Imaging » est donc la technique la plus prometteuse. Elle nécessite néanmoins le développement d'un hodoscope de faisceau.
- L'étude de l'influence de l'épaisseur de cible sur la distribution de vertex. La conclusion de cette étude est que l'IVI peut fournir une information sur les deux derniers centimètres du parcours pour des épaisseurs de cibles au-delà du pic de Bragg inférieures à 8 cm.
- L'étude de l'influence de l'énergie du faisceau sur la distribution de vertex obtenue avec une cible similaire à une tête représentée sur la figure 1.34 (« fantôme de tête » : sphère de 20 cm de diamètre de tissus équivalent « cortex cérébral » avec une surface d'« équivalent os » de 3 mm d'épaisseur). La figure 1.35 présente les distributions obtenues avec des énergies de 300, 250, 200 et 150 MeV/u. Comme prévu, le taux de vertex reconstruits est d'autant

37. La détection de protons incidents ayant subi une diffusion élastique paraît difficilement exploitable puisqu'*a priori*, les protons diffusés doivent traverser une épaisseur de cible à peu près égale (voire bien supérieure) au parcours des ions incidents dans le patient (alors qu'ils ont perdu de l'énergie).

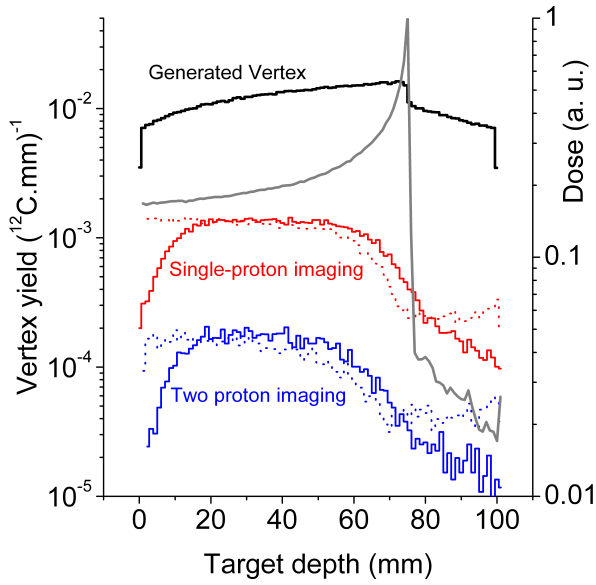


Figure 1.33 – Distributions de vertex générés et reconstruits dans le cas d'une cible cylindrique de PMMA de 10 cm de longueur et de diamètre et un faisceau d'ions carbone de 200 MeV/u. Les courbes en pointillés correspondent à la position réelle des vertex reconstruits. Le profil de dose est également présenté. Nombre d'ions incidents : 10^6 [25].

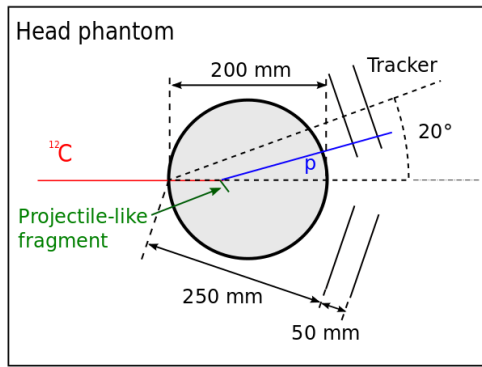


Figure 1.34 – Schéma du « fantôme de tête » simulé dans l'étude de l'influence du parcours d'ions incidents sur la distributions de vertex et l'influence du nombre d'ions incidents sur la précision de la mesure de la position de la chute de la distribution de vertex. Ce fantôme est une sphère de 20 cm de diamètre de tissus équivalent « cortex cérébral » avec une surface d'« équivalent os » de 3 mm d'épaisseur [25].

plus faible que l'énergie du faisceau diminue. Ce qui est important à remarquer est que la distribution obtenue à 150 MeV/u est clairement visible alors que l'épaisseur de cible au-delà du pic de Bragg est de 15 cm environ (avec une telle épaisseur, la distribution de vertex n'est pas visible avec un faisceau de 95 MeV/u). En effet, les protons de relative haute énergie émis en début de parcours sont capables de sortir de la cible et fournissent une information sur le parcours des ions.

- L'étude de la précision sur la mesure de la position de la chute de la distribution de vertex obtenue avec le « fantôme de tête » (cible quasi homogène) en fonction du nombre d'ions incidents. La précision de cette mesure donne une estimation de l'incertitude sur la détermination de la position du pic de Bragg. On constate qu'une précision millimétrique peut être obtenue pour un nombre d'ions carbone comparable au nombre moyen d'ions dans un « pencil beam », de l'ordre de 10^5 (voir tableau 1.2 page 12).

1.7.2 Résultats expérimentaux

Trois expériences de mesures des distributions de vertex ont été effectuées :

- HIT 2012 : cible de PMMA parallélépipédique de $10 \times 10 \times 25$ cm³, faisceau d'ions carbone de 4 énergies différentes de 311 à 395 MeV/u (parcours allant de 160 à 237 mm)

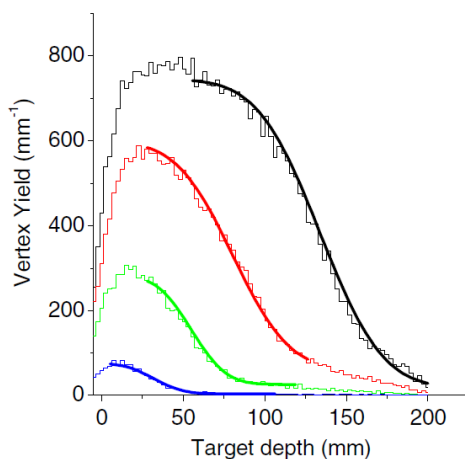


Figure 1.35 – Distributions de vertex reconstruits (SP-IVI) dans la cible comparable à une tête (diamètre de 20 cm) pour différentes énergies de faisceau (300, 250, 200 et 150 MeV/u). Nombre d'ions incidents : 10^6 [25].

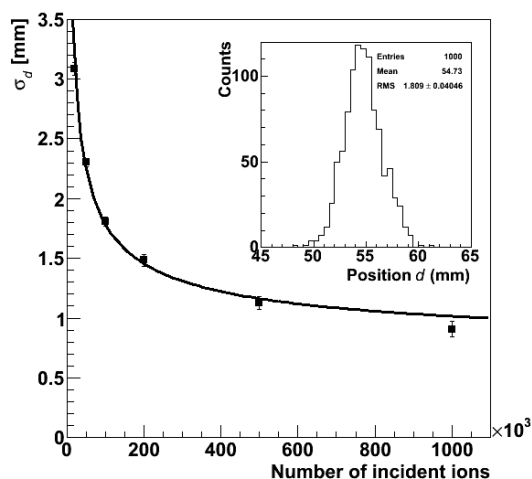


Figure 1.36 – Écart-type de la distribution des points d'inflexion des distributions de vertex en fonction du nombre d'ions incidents. Dispositif simulé : irradiation du « fantôme de tête » (figure 1.34) avec un faisceau d'ions carbone de 200 MeV/u. La courbe correspond à l'inverse d'une fonction racine carrée avec un « offset ». L'encart de la figure présente la distribution des points d'inflexion pour 1000 paquets de 10^5 ions [25].

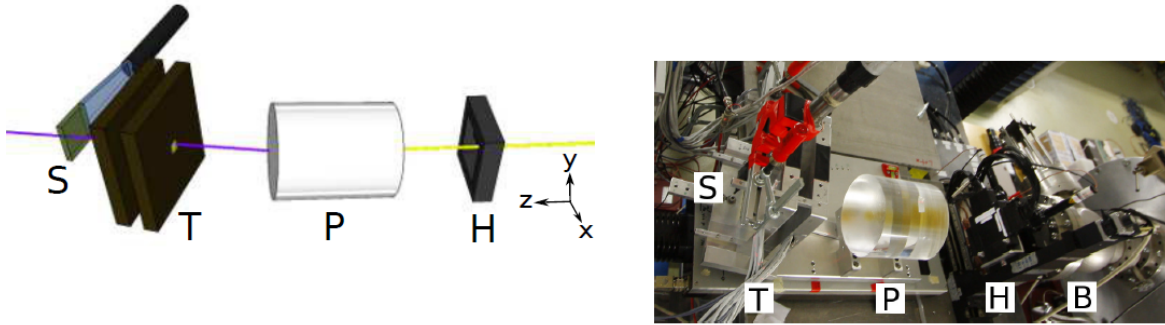


Figure 1.37 – Schéma (à gauche) et photo (à droite) du dispositif expérimental de détection des protons secondaires utilisés à GSI en 2012 : hodoscope à 2×32 fibres (H), cible (P), trajectomètre (T) et scintillateur (S) associé au trajectomètre [29].

(présentation orale IEEE NSS-MIC [26]).

- GSI 2013 : cible de PMMA cylindrique de 15 cm de diamètre et 15 cm de long (axe du cylindre horizontal, c'est-à-dire suivant la direction du faisceau), faisceau d'ions carbone de 200 MeV/u (parcours de 76 mm), angle de détection variable de 10° à 50° (présentation orale PTCOG [27]).
- HIT 2012 : cible de PMMA cylindrique de 8 cm de rayon et 9,7 cm de haut (axe du cylindre vertical) avec des hétérogénéités (matériau « équivalent os » et « équivalent air »), faisceau d'ions carbone d'énergie variable, angle de détection fixe. Cette expérience a été effectuée dans le cadre du projet « Physique Cancer » QAPIVI³⁸. L'analyse des résultats expérimentaux a été accompagnée d'un travail important de simulation de l'ensemble des configurations mesurées (en fonction de l'énergie de faisceau et des cibles hétérogènes) (présentation orale ICTR-PHE [28]).

Parmi les nombreux résultats obtenus, j'ai choisi de présenter le résultat principal de l'expérience effectuée à GSI dont le dispositif est présenté figure 1.37.

Le dispositif était constitué des éléments suivants :

- Le trajectomètre placé à une position angulaire variable (10° dans le cas de la photo) par rapport à la direction du faisceau est constitué de 4 plans de détecteurs CMOS [Hu-Guo et al., 2010]. Chaque plan de détection est composé de 2 détecteurs de $2 \times 1 \text{ cm}^2$, ce qui représente une surface de détection par plan de 4 cm^2 . L'épaisseur des détecteurs est de $50 \mu\text{m}$ et leur résolution spatiale de l'ordre de $4 \mu\text{m}$.
- L'hodoscope à 2×32 fibres fournit le nombre d'ions incidents et la position de ces ions sur la cible.
- Le trigger de l'acquisition est fourni par le plastique scintillant situé derrière le détecteur ou par une coïncidence entre ce détecteur et l'hodoscope.
- Un faisceau d'ions carbone d'une énergie de 200 MeV/u.

La figure 1.38 présente les distributions de vertex mesurées et simulées avec ce dispositif expérimental. Ces distributions sont normalisées aux nombres d'ions incidents. Bien que cette figure soit encore préliminaire, on peut observer trois choses importantes :

- La statistique décroît d'un facteur ~ 7 entre 10° et 20° et d'un facteur ~ 4 de 20° à 30° .
- La forme de la distribution de vertex change sensiblement de 10° à 30° : la pente de la distribution est à peu près constante en échelle logarithmique à 10° alors qu'il semble y

38. Collaboration IPNL-IPHC

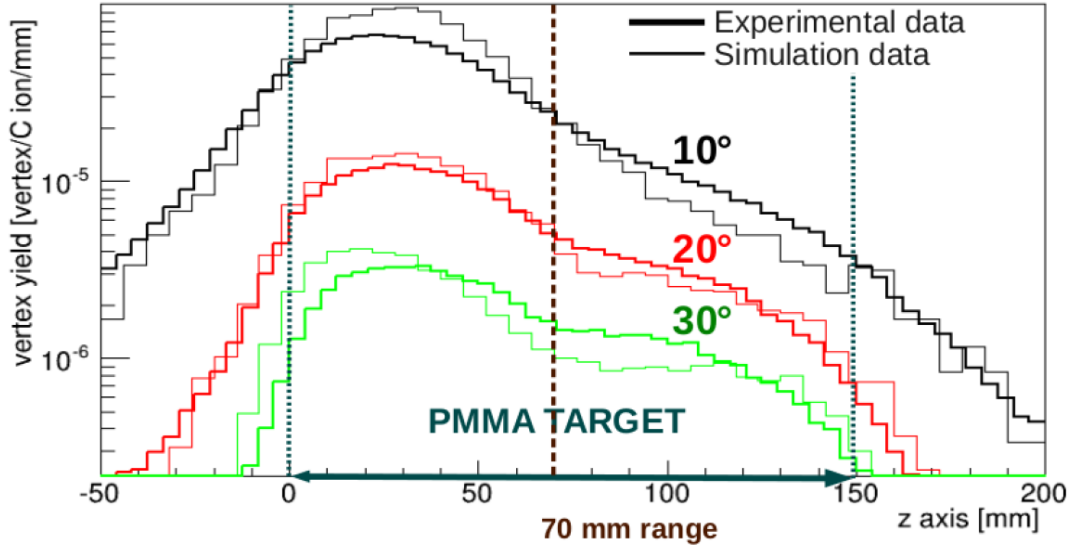


Figure 1.38 – Distributions de vertex mesurées et simulées en fonction de la position angulaire du trajectomètre (figure 1.37).

avoir un changement de pente autour de la position du pic de Bragg à plus grand angle.

- Les simulations reproduisent relativement bien les distributions mesurées (normalisées aux nombres d’ions incidents). Elles ne sont néanmoins pas capables de prédire ces distributions avec une précision suffisante pour être utilisées en condition clinique.

Les deux premiers points semblent confirmer l’intérêt d’une position du trajectomètre aux petits angles : en effet, comme cela a déjà été évoqué auparavant, le contrôle du parcours des ions par imagerie de rayonnements prompts repose essentiellement sur la détection d’une décroissance (« fall-off ») dont la précision dépend principalement de la statistique acquise [10]. Par conséquent, bien que la forme des distributions soit un peu moins favorable aux petits angles, la statistique d’acquisition est nettement plus élevée.

Il s’agit maintenant de déterminer un critère quantitatif pour estimer la précision sur la position du « fall-off » (méthode d’ajustement [8] ou mesure de χ^2) et en déduire la position angulaire optimale du trajectomètre. Cette position pourrait d’ailleurs dépendre du type de traitement effectué.

1.8 Quelques perspectives sur d’autres projets

1.8.1 Algorithme de prise de décision en condition clinique

La caractérisation de la précision des caméras a été effectuée essentiellement dans le cas de cible homogène avec une estimation de la précision de la détermination de la position du front descendant du profil de rayons γ prompts (« fall-oll », FO) au voisinage du pic de Bragg pour une statistique donnée (nombre d’ions incidents correspondant à un « pencil beam », voire à une tranche d’énergie).

Dans le cas clinique, la détermination du « fall-off » reste une mesure pertinente mais le recours à des méthodes statistiques d’analyse est indispensable pour déterminer en cours de traitement, et avec un certain degré de confiance, si le traitement s’écarte de la planification de

traitement.

Une étude a donc été menée au sein d'une collaboration entre le CREATIS et l'IPNL sur l'utilisation d'algorithme d'apprentissage-machine. Le principe consiste à définir un classificateur spécifique à chaque traitement à partir d'un jeu de données d'entrée X_i et de sortie Y_i . Dans le cas du contrôle de l'hadronthérapie par détection de rayons γ prompts, les données d'entrée correspondent à une distribution de rayons γ prompts détectés et les données de sortie correspondent à une estimation d'un écart sur la dose déposée (une carte de gamma-index par exemple).

Cette étude a été effectuée à l'aide de simulations GATE V6. Pour limiter le degré de complexité de cette première étude, les déviations considérées par rapport au traitement de référence sont des translations du patient. Les types de données d'entrée et de sortie du classificateur sont donc les suivants :

- données d'entrée : les profils en profondeur de rayons γ prompts (PG) car la statistique associée à un « pencil beam » est trop faible pour une mesure de la distribution 3D des rayons γ prompts,
- données de sortie : des écarts de position du patient par rapport à sa position prévue dans le plan de traitement.

La caméra utilisée dans cette étude correspond à une géométrie réaliste de caméra actuellement en cours d'optimisation à l'IPNL. Ses caractéristiques sont les suivantes :

- 2 caméras collimatées dont l'encombrement correspond typiquement à celui des têtes de la « in-beam PET » utilisée à GSI :
 - distance entre les détecteurs et la ligne de faisceau : 600 mm (pour effectuer une mesure de temps de vol),
 - surface de la caméra : $360 \times 400 \text{ mm}^2$; 360 mm suivant la direction du faisceau (champ de vue de la caméra),
 - épaisseur : 375 mm de hauteur (distance collimateur-détecteur de 300 mm pour limiter la détection des événements induits par les neutrons dans le collimateur).
- Détecteur : bloc ou pixel de BGO de 50 mm d'épaisseur ; la résolution spatiale est supposée égale à 5 mm (FWHM).
- Collimateur : septa en tungstène de 100 mm d'épaisseur de 2 mm de large, fente de 2 mm.

Le traitement considéré est celui d'une tumeur de prostate créé par le système de planification de traitement XIO (Elekta). Le « pencil beam » choisi se trouve au centre de la tumeur, près de la partie distale : 50×10^6 protons de 182 MeV.

La figure 1.39 présente les distributions de rayons γ prompts à l'émission (a) et à la détection (b) obtenues avec ce « pencil beam ». On constate que les taux de rayons γ détectés sont inférieurs de 3 ordres de grandeur aux taux de rayons γ émis. Les hétérogénéités que l'on peut observer clairement sur le profil de dose et le profil de rayons γ émis sont pratiquement noyées dans le bruit statistique du profil détecté.

Le jeu de données d'entraînement (« training set », TS) est généré par 20 simulations ($S_i, i = 1 \dots 20$) du « pencil beam » choisi : la position de référence (de la planification de traitement) et 19 simulations correspondant à des positions de patient légèrement différentes. Ces positions de patient sont générées de manière uniforme sur un domaine de déviations « in-beam » (suivant la direction du faisceau) et « off-beam » (dans une direction orthogonale à la direction du faisceau) allant de 2 à 22 mm. Plutôt que de ne considérer que les 19 déviations par rapport à la situation de référence, le jeu de données d'entraînement est obtenu en combinant toutes les situations par paire (i, i') (sans ordre : $(i, i') = (i', i)$ et sans auto-référence ($i \neq i'$)). Le TS est donc constitué de $(20 \times 19)/2 = 190$ éléments.

Deux mesures ont été définies de manière à détecter les deux types de déviations entre une

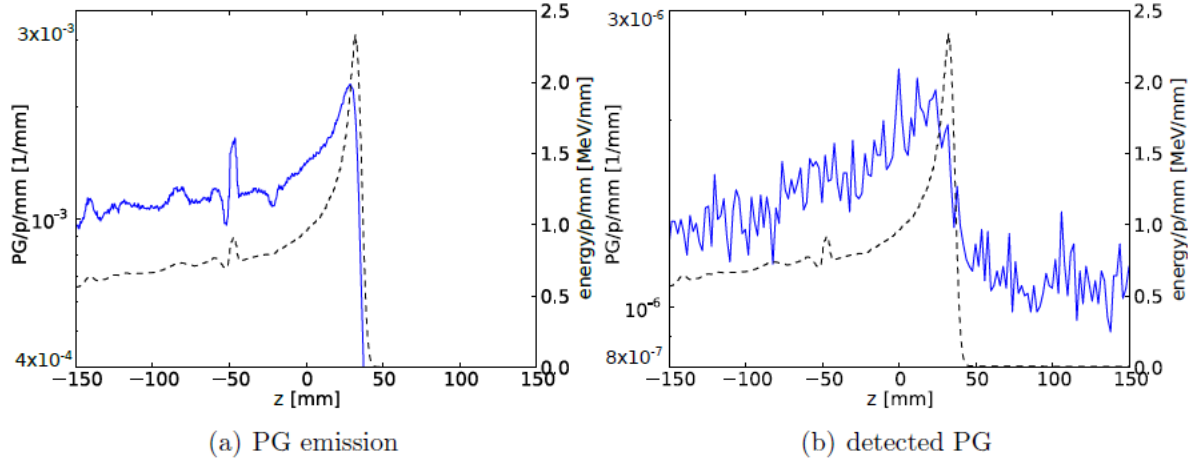


Figure 1.39 – Distributions de rayons γ prompts à l'émission (a) et à la détection (b) obtenues pour le « pencil beam » choisi dans cette étude (50×10^6 protons de 182 MeV envoyés au centre d'une tumeur de prostate, près de la partie distale) (axe des ordonnées de gauche). Le profil de dépôt de dose est représenté en pointillé (axe des ordonnées de droite) [30].

situation i et i' (déviations « in-beam » et déviations « off-beam ») :

- la position de la chute des profils représentée par l'opérateur $\text{range}(S_i)$: elle est définie comme la position à mi-hauteur entre le maximum de la distribution et la ligne de base au-delà de la région du pic de Bragg (zone de 100 mm centrée sur la position $\text{range}(S_i)$: cette mesure permet d'estimer la composante « in-beam » de la déviation.
- la corrélation reg (« registered ») entre les profils i et i' corrigés de la composante « in-beam » de la déviation ; la décorrélation de cette mesure vis-à-vis de la composante « in-beam » facilite l'entraînement du classificateur combiné défini par l'équation suivante :

$$\text{corr}_{\text{reg}} = \text{corr}(X_i(z + \text{range}(S_i)), X_{i'}(z + \text{range}(S_{i'}))) \quad (1.12)$$

$$\text{avec : } \text{corr}(X, Y) = \int_{\text{plateau}} (X(z) - \bar{X})(Y(z) - \bar{Y}) dz \quad (1.13)$$

corr est l'opérateur standard de corrélation et \bar{X} est la valeur moyenne du profil PG sur le plateau (de -170 à -50 mm avant le pic de Bragg).

Il est maintenant possible d'entraîner le classificateur avec le jeu de données TS et les mesures définies ci-dessus (position du pic de Bragg et corrélation reg). Le classificateur utilisé dans cette étude est un classificateur à seuil où l'on définit une valeur maximum de déviation acceptable (deviation threshold, DT). Entraîner un classificateur consiste à trouver le seuil sur la mesure (measurement threshold, MT) qui fournit les meilleurs résultats. Pour un TS donné et un MT fixé, on peut définir les quatre cas suivants : les événements vrais positifs, les événements vrais négatifs, les événements faux positifs et les événements faux négatifs (voir tableau 1.17).

L'optimisation du classificateur consiste à minimiser :

- les « false negative » (FN) pour lesquels un décalage non acceptable (au-dessus du seuil) entre le traitement et sa planification n'est pas détecté.
- les « false positive » (FP) pour lesquels une fausse alarme est déclenchée.

Type d'événement	Mesure (M)	Déviations (D)
True positive (TP)	$M > MT$	$D > DT$
False positive (FP)	$M > MT$	$D < DT$
True negative (TN)	$M < MT$	$D < DT$
False negative (FN)	$M < MT$	$D > DT$

Tableau 1.16 – Les quatre types d'événements d'un classificateur à seuil avec MT le seuil sur la mesure (« measured threshold ») et DT le seuil sur la déviation (« deviation threshold ») (adapté de [30]).

On définit les « true negative rates » et les « true positive rates » de la manière suivante :

$$TPR = \frac{TP}{TP + FN} \quad (\text{sensibilité}) \quad (1.14)$$

$$TNR = \frac{TN}{TN + FP} \quad (\text{spécificité}) \quad (1.15)$$

La sensibilité et la spécificité mesurent la capacité du classificateur à bien estimer respectivement un accord et un désaccord entre le traitement et sa planification.

L'optimisation du classificateur revient donc à maximiser à la fois TPR et TNR. On définit pour cela, l'« associated specificity and sensitivity » (ASS) comme la moyenne quadratique de TPR et TNR.

Nous avons étudié les performances des classificateurs associés à la mesure du « fall-off » (C_{FO}), à la mesure de corrélation (C_{RC}) et à une combinaison des deux mesures (C_{comb}) : dans le cas de la combinaison des deux mesures, on considère que le décalage entre le traitement et sa planification n'est pas acceptable lorsque la translation suivant la composante « in-beam » (estimée par (C_{FO})) ou la composante « off-beam » (estimée par (C_{RC})) est supérieure au seuil DT . Ceci permet *a priori* de mettre la priorité sur la réduction des « false negative » (FN). Les performances des classificateurs sont évaluées avec la procédure « leave-one-out » (LOO). Cette procédure permet d'avoir une estimation réaliste des performances que l'on peut attendre avec des données interdépendantes du jeu de données ayant servi à l'entraînement du classificateur.

Le tableau 1.17 présente les résultats de ces trois classificateurs appliqués aux profils à l'émission et à la détection avec un seuil de déviation DT de 5 mm. Les résultats obtenus avec les profils à l'émission servent de référence. On constate que le classificateur combiné conduit à de meilleurs résultats que les deux autres. Dans le cas « idéal » des profils à l'émission, la sensibilité et la spécificité sont meilleures de l'ordre de 10% et atteignent respectivement des valeurs de 100% et 96%. Dans le cas des profils de détection, les performances sont moindres, bien entendu, mais, encore une fois, le classificateur combiné (C_{comb}) conduit à de meilleurs résultats que le classificateur associé à la mesure du « fall-off » (C_{FO}) : la sensibilité et la spécificité sont proches de 85% pour C_{comb} alors que C_{FO} présente une spécificité sensiblement plus faible (78%).

Les classificateurs semblent donc un outil pertinent pour estimer dans quelle mesure un traitement est en accord ou pas avec sa planification. Les principaux points à étudier à court terme sont les suivants :

- l'influence de l'espace d'entraînement sur les performances du classificateur,
- l'extension de la méthode à tous les types de déviations (rotation du patient, erreur dans l'étalonnage stoechiométrique, changement anatomique) ; pour quantifier ces déviations, il est probable qu'il faille utiliser un outil général,
- utilisation du gamma-index pour quantifier la déviation sur la dose,

	Profil à l'émission		Profil à la détection	
	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
C_{RC}	88,9	91,9	63,0	61,1
C_{FO}	88,9	84,5	82,9	77,8
C_{comb}	100	96,1	85,9	83,3

Tableau 1.17 – Performances des trois classificateurs C_{RC} , C_{FO} et C_{comb} évaluées avec la méthode LOO (« leave-one-out ») et un seuil de déviation de 5 mm.

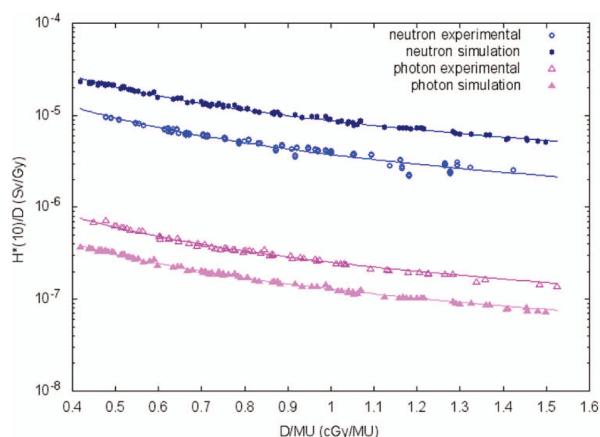


Figure 1.40 – Doses ambiantes de photons et de neutrons en fonction de D/MU où D est la dose déposée dans le pic de Bragg étalé et MU sont les « unités moniteur » fournies par les chambres à ionisation qui contrôlent le faisceau [Carnicer et al., 2012].

- l'utilisation de cette méthode de prise de décision sur les caméras optimisées.

1.8.2 Contrôle de l'énergie déposée dans le patient

Sachant que la position du faisceau est mesurée en permanence dans la « nozzle », la principale grandeur physique à contrôler lors d'une hadronthérapie est certainement le parcours des ions. Ce contrôle nécessite cependant des caméras relativement complexes qui seront probablement coûteuses.

Une autre approche est de mesurer les taux de rayonnements secondaires issus du patient avec un détecteur sans collimation (active ou passive). Une première étude a été menée au centre de protonthérapie de Nice (CAL) avec des détecteurs de neutrons (BF_3) et de rayons γ (chambre à ionisation) placés à grande distance (2,5 m) de la ligne de faisceau [Carnicer et al., 2012]. Comme ce centre a, pour le moment, un mode de délivrance passif du faisceau, les rayonnements secondaires viennent essentiellement de la ligne de faisceau (modulateur de parcours et collimateurs). Les doses ambiantes de photons ($H_\gamma^*(10)$) et de neutrons ($H_n^*(10)$) ont été mesurées lors de 100 traitements. La figure 1.40 présente ces doses ambiantes en fonction de D/MU où D est la dose déposée dans le pic de Bragg étalé et MU sont les « unités moniteur » fournies par les chambres à ionisation qui contrôlent le faisceau. La reproductibilité des mesures est de quelques % ce qui permet d'utiliser un seuil de détection d'écart entre valeurs prévues et mesurées de 5%. On remarque que les simulations MCNPX reproduisent avec une grande précision la variation des doses ambiantes en fonction de D/MU , bien que la dose ambiante de photons soit sous-estimée d'un facteur 2 et que la dose ambiante de neutrons soit surestimée du même facteur.

Le projet GammaDosi (projet PhysiCancer) a démarré en décembre 2013 dans la lignée de ces études. Il regroupe les groupes CAS-PHABIO, RIO (CREATIS) et le groupe de recherche

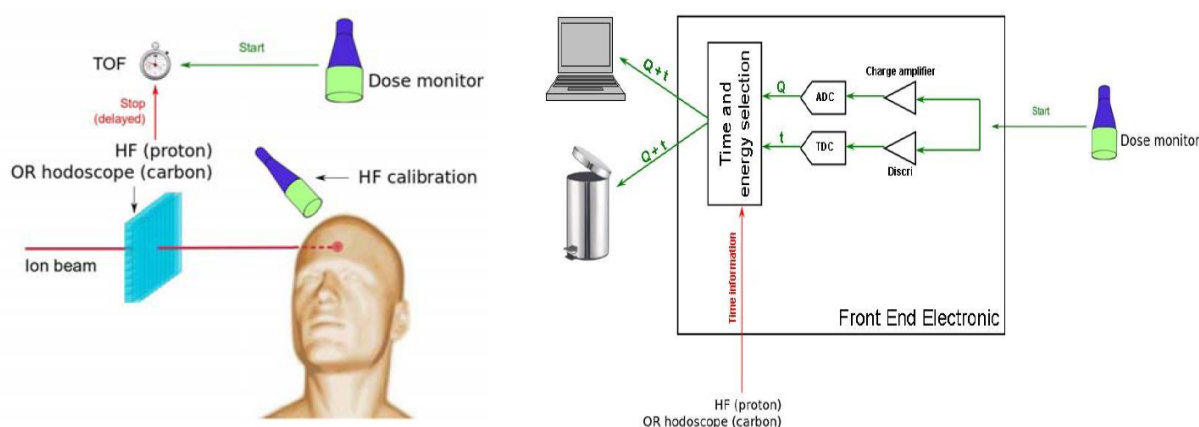


Figure 1.41 – A gauche : schéma du dispositif de détection « GammaDosi » avec le détecteur distant (« dose monitor ») et le détecteur proche (« HF calibration »). À droite : principe de l'électronique de lecture des détecteurs.

du CAL. Le but est d'obtenir une information plus précise et en temps réel en remplaçant les détecteurs de dose ambiante par un scintillateur relativement éloigné (scintillateur distant) qui mesure à la fois le temps de vol et l'énergie des rayonnements (rayons γ et neutrons). La mesure de temps de vol peut être effectuée soit avec la HF de l'accélérateur, soit avec un hodoscope placé dans le faisceau, avant le patient (figure 1.41). Dans le cas de l'utilisation de la HF, un scintillateur supplémentaire est nécessaire pour étalonner la phase entre la HF et l'arrivée des ions qui dépend de l'énergie des ions. En plaçant ce scintillateur à proximité du patient, les rayonnements prompts détectés génèrent un signal qui correspond pratiquement à l'arrivée des ions. À noter qu'avec des systèmes passifs de délivrance de faisceau, l'énergie du faisceau est modifiée de manière continue par la roue de modulation qui tourne à une fréquence de l'ordre de 50 Hz. On considère, dans ce cas, une énergie moyenne de faisceau par section de roue (on peut par exemple diviser la roue en une dizaine de sections). Dans le cas des systèmes actifs de délivrance de faisceau, les changements d'énergie sont effectués à l'échelle de la seconde. L'étalonnage de la HF peut donc en principe être effectué, pour chaque énergie de faisceau. Il faut :

- acquérir le spectre de temps grâce au détecteur proche et à la HF au début de chaque tranche d'énergie (système actif de délivrance) ou de chaque section de roue (système passif de délivrance).
- déterminer la position du pic de rayonnements prompts dans ce spectre,
- en déduire la zone de temps de vol à sélectionner dans le spectre de temps du détecteur distant.

La taille du détecteur proche doit être ajustée de manière à acquérir un maximum de statistique en début de chaque tranche d'énergie ou de section de roue et à laisser une durée d'acquisition la plus longue possible pour le contrôle de l'énergie déposée dans le patient (détecteur distant).

Les principales étapes du projet sont les suivantes :

- optimisation du système de détection par simulations Monte Carlo de traitements par faisceaux de protons et d'ions carbone et des modes de délivrance de faisceau actifs et passifs,
- conception de l'électronique analogique et numérique de lecture des scintillateurs et développement du système d'acquisition avec un environnement convivial, adapté au domaine médical,

- vérification expérimentale du principe du contrôle de l'énergie déposée dans le patient et du prototype final.

1.8.3 Radiographie proton

Bien que la tomographie proton³⁹ ait été proposée par Cormack dès le début des années 60 [Cormack, 1963], cette technique a souffert de difficultés techniques (à commencer par la nécessité d'avoir un accélérateur de protons) et de la concurrence des scanners X à partir des années 70.

Le développement de la protonthérapie suscite un regain d'intérêt pour cette technique. En effet, la radiographie ou la tomographie proton pourrait en principe réduire différentes incertitudes lors d'une protonthérapie :

- incertitude sur la délimitation de certaines tumeurs (tumeurs du poumon [Depauw and Seco, 2011] ou tumeurs proches d'un implant métallique),
- incertitude sur le positionnement du patient : la radiographie proton permettrait d'utiliser le même dispositif pour le traitement et le positionnement du patient,
- incertitude sur le parcours des ions : la conversion des images scanner X en pouvoir d'arrêt relatif des protons génère une incertitude pouvant atteindre $\sim 3\%$ sur le parcours des ions (cf. section 1.1). La résolution spatiale de l'imagerie proton est en revanche nettement moins bonne que l'imagerie X à cause de la diffusion multiple coulombienne subie par les protons. L'estimation du parcours le plus probable (MLP⁴⁰) dans la cible permet de limiter la dégradation de la résolution spatiale, même si celle-ci est néanmoins de l'ordre du millimètre.

La plupart des prototypes actuellement développés dans le monde sont constitués d'un trajectomètre (Tracker) et d'un détecteur mesurant l'énergie résiduelle des protons (« Energy » detector) ou, ce qui revient au même, le parcours résiduel « équivalent-eau » (WEPL) des protons. Le tableau 1.18 propose une revue de ces prototypes et de leurs choix technologiques.

En ce qui concerne la mesure de l'énergie résiduelle des protons, trois types de détecteurs sont considérés :

- le calorimètre (1 détecteur) pour mesurer l'énergie résiduelle des ions (« calorimeter »),
- le « range counter » constitué d'un nombre important de détecteurs (~ 100) qui fournissent une information binaire (détection ou pas d'une particule),
- le dispositif « multi-stage » (multi-stage WEPL) constitué de quelques détecteurs fournissant une information sur l'énergie déposée : le profil des réponses des détecteurs permet d'avoir une meilleure résolution sur le parcours des ions pour un nombre donné de détecteurs.

D'autres solutions sont également considérées :

- des sandwichs d'émulsions nucléaires et de matériaux équivalent-tissu (Emulsion Cloud Chamber, ECC) [Braccini et al., 2010]. Cette technique est actuellement développée à PSI. Elle a comme avantages un coût relativement faible et une excellente résolution spatiale. La contrepartie correspond aux inconvénients généralement associés à l'utilisation de films : absence de réponse en temps réel et films à utiliser avec précaution (nécessité notamment de les protéger des rayonnements cosmiques).

39. La tomographie proton consiste à mesurer l'énergie perdue par des protons lors de la traversée d'un objet. Elle permet de reconstruire, avec quelques approximations, la distribution des pouvoirs d'arrêt relatifs (la référence est l'eau) ou la distribution de densité électronique de l'objet.

40. « Most Likely Path » [Williams, 2004].

	Tracker	« Energy » detector	Active surface (cm ²)	Data rate (kHz)	Status
TERA/CERN [Bucciantonio et al., 2013]	GEM ~ 100 µm	MS-WEPL 48 PlSci of 3 mm	30 × 30		Avail.
PRIMA (Italie) [Civinini et al., 2013]	Si SSD 60 µm	Calorimeter YAG :Ce	5 × 5 upg 5 × 20		Avail. In dev.
LLU/UCSC/NIU « Phase 1 » [Hurley et al., 2012]	Si SSD 200 µm	Calorimeter CsI + PM	9 × 18	15	Avail.
LLU/UCSC « Phase 2 » [Sadrozinski et al., 2013]	Si SSD (« slim edges ») 200 µm	MS-WEPL PolSty	9 × 36	2000	In dev.
NIU/FNAL [Dyckant, 2013]	SciFi + MPPC 0.3 – 0.5 mm	MS-WEPL	24 × 30		In dev.

Tableau 1.18 – Principaux dispositifs de radiographie proton développés dans le monde.

PRIMA : *PR*oton *IM*aging; *LLU* : *Loma Linda University*; *UCSC* : *University of California Santa Cruz*; *NIU* : *Nothorn Illinois University*.

MS-WEPL : *Multi-Stage Water-Equivalent Path Length detector*; *SciFi* : *Scintillating Fibers*; *PlSci* : *Plastic scintillator*; *PolSty* : *polystyrene*; otherwise mentioned, all the scintillators are readout by MPPC (*Multi-Pixel Photon Counter*).

- la mesure de dose en fonction du temps pour déterminer directement des parcours équivalent-eau (WEPL) (technique développée au MGH) : la mesure est basée sur la dépendance temporelle de la dose délivrée par un faisceau de protons traversant une roue modulatrice de parcours (avec un système passif de délivrance du faisceau). Il s'agit d'un mode de détection « intégré » puisque la grandeur mesurée est une dose déposée par un ensemble d'ions dans une matrice de diodes [Testa et al., 2013]. Ce mode de détection est plus simple qu'une acquisition événement par événement mais il nécessite *a priori* plus de dose pour obtenir une même qualité d'image.
- l'utilisation d'un mode « intégration » avec un détecteur de parcours résiduel et un faisceau d'ions carbone (technique développée à HIT) [Rinaldi et al., 2013]. Les ions carbone présentent bien sûr l'avantage d'avoir un « straggling » plus faible que les protons.

Toutes ces techniques reposent sur la mesure de la perte d'énergie des ions dans le patient, la grandeur principale d'intérêt dans le cadre de la protonthérapie. La détermination de la composition chimique des tissus peut néanmoins être intéressante pour :

- planifier précisément le dépôt de dose d'une thérapie par ions carbone (la composition chimique influence sensiblement la probabilité de réaction nucléaire) [Batin, 2008],
- estimer le degré d'oxygénation d'une tumeur (la radiosensibilité d'une tumeur dépend fortement de son oxygénation).

Une étude récente a montré qu'une information sur la composition chimique pouvait être obtenue à partir des distributions angulaires des protons en sortie du patient et de l'atténuation du faisceau de protons. Il reste néanmoins du travail d'analyse de données et de reconstruction d'image (reconstruction à variables multiples) pour exploiter pleinement ces différentes informations [Bopp et al., 2013].

En ce qui concerne les méthodes de reconstruction, les images pCT sont obtenues avec des algorithmes analytiques (e.g. collaboration PRIMA) ou itératifs (e.g. collaboration LLU/UCSC/-NIU). Ces derniers présentent bien sûr des temps de calcul beaucoup plus élevés que ceux des

algorithmes analytiques mais ils ont l'avantage de prendre en compte le « MLP » (ce qui est maintenant fait dans un algorithme analytique, comme cela est mentionné ci-dessous [Rit et al., 2013]).

- À Lyon, un intérêt pour la radiographie proton a émergé en 2010-2011 pour deux raisons :
 - les résultats très prometteurs de l'algorithme de reconstruction pCT développé par Simon Rit (laboratoire CREATIS) : un algorithme de rétroprojection filtrée intégrant une estimation du « MLP » [Rit et al., 2013],
 - le développement à l'IPNL de détecteurs pouvant être appliqués à la radiographie proton : l'hodoscope de faisceau à fibres scintillantes et le trajectomètre constitué de détecteurs CMOS (détecteurs développés à l'IPHC de Strasbourg).

Cette collaboration IPNL-CREATIS a conduit à la soumission de deux projets ANR en 2011 et 2012 en partenariat avec le groupe PIXEL de l'IPHC. Du point de vue l'instrumentation, ces projets avaient pour but d'exploiter l'excellente résolution spatiale des détecteurs CMOS. Le couplage entre ces détecteurs relativement lents (temps de lecture d'environ 115 μ s) et le calorimètre (mesurant l'énergie résiduelle des protons) devait être assuré par des hodoscopes à fibres scintillantes (de 1 mm de résolution spatiale) avec un appariement des événements obtenu de la manière suivante :

- appariement CMOS-hodoscope : information spatiale (à l'échelle du millimètre),
- appariement hodoscope-calorimètre : information temporelle (à l'échelle de la nanoseconde).

Les développements instrumentaux proposés étaient ambitieux et l'ANR les a jugés quelque peu prématurés : une meilleure connaissance de l'impact des caractéristiques des détecteurs sur la qualité de l'image était nécessaire.

Pour mieux cerner les atouts de la tomographie proton par rapport à l'imagerie X, un projet PhysiCancer (« ProTom ») a donc été proposé en 2011 sur le sujet avec les groupes AIM du LPC Caen et ImaBio de l'IPHC Strasbourg. Deux axes de recherche ont été menés de front :

- un premier axe mené conjointement par l'IPNL et CREATIS à Lyon sur :
 - la reconstruction analytique (du type « rétroprojection filtrée » qui est le standard en CBCT) de la densité électronique basée simplement sur la perte d'énergie (équation de Bethe-Bloch) mais avec la prise en compte du chemin de vraisemblance maximale (MLP),
 - une première estimation des performances intrinsèques de la technique et de l'algorithme de reconstruction : étude de la résolution sur la densité électronique avec des cibles homogènes et hétérogènes (post-doc de George Dedes),
- un deuxième axe mené par l'IPHC et le LPC Caen sur l'utilisation d'autres observables que la perte d'énergie pour accéder à une information plus riche sur la caractérisation des tissus [Bopp et al., 2013].

En ce qui concerne le premier axe, la rétroprojection filtrée (FBP) permet d'améliorer la résolution spatiale et devient vraiment essentielle dans le cas d'utilisation de scans courts (un peu plus d'un demi-tour). De plus, ce type de reconstruction peut être effectué en ligne de l'acquisition car elle ne nécessite pas d'itération. L'implantation actuelle, bien que non encore optimisée (e.g. par l'utilisation de processeur graphique type GPU), affiche des temps de reconstruction très intéressants (de l'ordre de la minute). Les premiers résultats sur la résolution en densité électronique sont encourageants (de l'ordre de 2,5% pour une dose de 3 mGy) et la nécessaire hypothèse d'invariance du potentiel d'ionisation I ne se traduit que par un biais systématique : ce biais est illustré sur la figure 1.42 (au centre) qui présente la densité électronique reconstruite d'un fantôme cylindrique composé de 5 matériaux différents. Les détecteurs sont supposés parfaits et

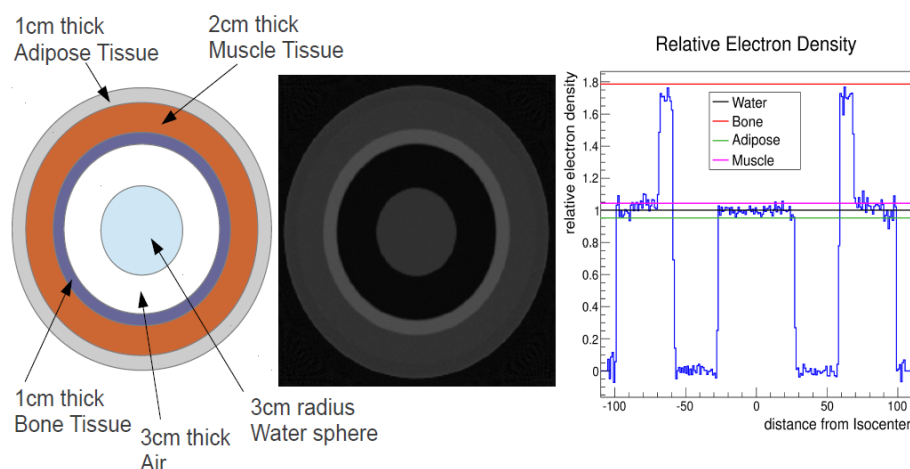


Figure 1.42 – À gauche : fantôme cylindrique simulé dans Geant4/GATE et composé de cinq matériaux différents (équivalent-tissu, ICRP101). Au centre : image obtenue avec un scan complet et des détecteurs parfaits. À droite : profil radial des densités électroniques relatives reconstruites. Les lignes horizontales correspondent aux valeurs théoriques des densités électroniques relatives.

le scan est complet. On constate que les densités reconstruites sont légèrement différentes dans le cas des matériaux autres que l'eau. Néanmoins, il a été montré que ce biais est invariant spatialement et qu'il peut être corrigé en post-traitement. L'impact de cette erreur d'estimation de la densité électronique sur le parcours des ions devrait être bien inférieur au pourcent.

Ce travail est poursuivi depuis octobre 2013 dans le cadre du post-doc de Nicolas Arbor (post-doc Labex PRIMES) et d'une collaboration avec le LMU (Katia Parodi et George Dedes). La première partie de ce post-doc a deux objectifs principaux :

- comparer les distributions de dose d'un traitement de protonthérapie obtenues à partir des images simulées de scanners X et proton d'un patient,
- finaliser la mise au point d'un système de test de radiographie en couplant l'acquisition des détecteurs CMOS, de l'hodoscope à fibres scintillantes et d'un scintillateur LaBr₃ de 3 pouces de long.

1.9 Conclusion

Les centres d'hadronthérapie disposent aujourd'hui de systèmes d'assurance-qualité performants et robustes. Mais il reste encore beaucoup à faire pour exploiter au mieux l'avantage balistique de l'hadronthérapie. De nouveaux outils de planification et de contrôle des traitements sont notamment nécessaires pour réduire les marges assurant une irradiation complète de la tumeur et ouvrir la voie à d'autres champs d'irradiation, en particulier les champs orientés vers un organe à risque.

Lorsque j'ai été recruté en 2006, dans le cadre du programme de recherche d'ETOILE, je me suis fortement intéressé à cette problématique du contrôle du parcours des ions et plus particulièrement à la détection des rayonnements prompts qui offrait des perspectives de contrôle en cours d'irradiation. J'ai rejoint le groupe CAS⁴¹ et nous avons rapidement choisi d'investiguer

41. Le groupe CAS fusionne avec le groupe PHABIO en 2008 pour devenir le groupe CAS-PHABIO.

différentes modalités de contrôle : tout d'abord, la détection des rayons γ prompts avec une caméra collimatée (multi-fentes) qui nous semblait la technique la plus fiable, puis la caméra Compton avec des développements plus ambitieux et innovants et l'imagerie de vertex d'interaction ⁴² (IVI) très prometteuse en terme de statistique de détection dans le cas des faisceaux d'ions carbone. En plus de ces modalités, un hodoscope de faisceau a également été développé pour fournir un étiquetage spatial ⁴³ et temporel des ions incidents : ces informations permettent d'effectuer respectivement une mesure du temps de vol (pour réduire le bruit généré par les neutrons secondaires) et la reconstruction des points d'émission par une intersection ligne-plan (caméra collimatée), ligne-cône (caméra Compton) et ligne-ligne (imagerie de vertex d'interaction).

En parallèle avec ces développements techniques, des mesures sur faisceau et des simulations Monte Carlo (Geant4) ont été effectuées pour évaluer les performances des différentes modalités et optimiser la conception des caméras. Les mesures ont notamment permis de déterminer les taux de détection de rayons γ prompts et de protons secondaires avec des faisceaux de protons et d'ions carbone de différentes énergies (GANIL, GSI, HIT, CAL, WPE). Elles ont mis en évidence un bon accord entre mesures et simulations sur les taux de protons secondaires détectés (IVI) et une surestimation importante des taux de γ prompts par les simulations : le facteur de surestimation est actuellement proche d'un facteur 2 en faisceau de protons et d'ions carbone avec la version 9.6 de Geant4. Un travail d'analyse du modèle QMD a montré que l'ajustement d'un paramètre physique (la longueur du paquet d'onde associée aux nucléons) permet d'obtenir des taux d'émission de rayons γ prompts en accord avec l'expérience tout en conservant des résultats très satisfaisants sur les taux de production de fragments chargés.

En ce qui concerne les performances des différentes modalités, nous avons montré que la caméra collimatée (multi-fentes) et l'IVI pouvait permettre de contrôler le parcours des ions à l'échelle d'un « pencil beam » dans des cibles homogènes, avec respectivement des faisceaux de proton et de carbone thérapie. Une thèse co-encadrée par IBA a montré que les caméras collimatées multi-fentes (sans TOF) et « knife-edge » ont des performances extrêmement proches (toujours en cible homogène). La caméra multi-fentes avec TOF, actuellement développée dans le groupe CAS-PHABIO, présente cependant une résolution spatiale bien meilleure (8 mm *vs* 15 mm) tout en ayant une précision sur la position du « fall-off » légèrement meilleure (0,7 mm *vs* 0,8 mm pour 5×10^8 protons). Elle permet de mesurer, par ailleurs, l'ensemble du profil de rayons γ prompts et donc d'avoir une information sur le parcours des ions sans faire appel à un dispositif supplémentaire.

L'utilisation de la caméra Compton pour le contrôle de l'hadronthérapie semble difficile à cause des taux de détection extrêmement élevés qui conduisent à une proportion considérable de coïncidences fortuites avec des détecteurs réalistes, c'est-à-dire avec une fenêtre de coïncidence de 40 ns : la fraction de coïncidences fortuites est de 90% avec un faisceau de protons du C230 d'IBA et 60% avec un faisceau d'ions carbone de HIT. Si l'on considère les événements reconstruits par l'intersection ligne-cône (hodoscope-caméra Compton), les fractions de coïncidences fortuites diminuent sensiblement ce qui permet d'envisager une application de la caméra Compton au contrôle de la carbone thérapie avec un algorithme de reconstruction dédié. Le gain d'efficacité de la caméra Compton pourrait ainsi permettre un contrôle du parcours des ions carbone à l'échelle d'un « pencil beam ». Par ailleurs, l'application de cette caméra à l'imagerie médicale semble prometteuse puisque l'efficacité de détection et la résolution angulaire sont respectivement

42. Cette modalité est étudiée avec les détecteurs CMOS achetés à l'IPHC ; il n'y a donc pas eu, à proprement parler, de développement de caméra sur cette modalité mais la « mise en œuvre » des détecteurs CMOS, de leur système d'acquisition et du logiciel d'analyse a occupé une bonne partie de la thèse de Valérian Reithinger.

43. La position transverse des ions incidents.

de l'ordre de 6×10^{-4} et 1° à 1 MeV : l'efficacité est 1 à 2 ordres de grandeur plus élevée que la TEMP conventionnelle et la résolution spatiale est de ~ 5 mm (FWHM) pour une source à 10 cm.

Toutes ces techniques de contrôle du parcours des ions en hadronthérapie nécessitent un hodoscope de faisceau. Nous avons choisi de développer un hodoscope à fibres scintillantes carrées de 1 mm de côté couplées à des fibres claires et à des PM H8500. Cet hodoscope doit fournir une étiquetage en temps avec une résolution de 1 ns (FWHM) tout en supportant des taux de comptage pouvant atteindre 10^8 Hz (fréquence de la HF d'un accélérateur IBA). Cet hodoscope a été testé avec une électronique conventionnelle et une acquisition VME mais également avec une électronique dédiée (carte d'acquisition avec 8 ASIC) et une acquisition PXI. Les données sont en cours d'analyse mais des taux de comptage supérieurs à 10 MHz et une résolution temporelle 1 ns (FWHM) ont été obtenus avec l'électronique conventionnelle. La deuxième version de l'ASIC de lecture incluant un TDC sera disponible mi-2014.

Par ailleurs, le principe de ces techniques de contrôle du parcours des ions repose sur la comparaison de profils mesurés et simulés (de rayons γ prompts ou de protons secondaires). On pourrait envisager de contrôler le parcours des ions à partir de la longueur des profils de détection, la relation entre les deux grandeurs étant déterminée par des mesures d'étalonnage. Mais il est probable que cette approche ne soit pas suffisamment précise et robuste avec des cibles hétérogènes, à la fois pour la détection des rayons γ prompts et des protons secondaires (IVI). Dans le cas de l'IVI, nous avons montré que la distribution de vertex dépend fortement de la géométrie de la cible pour un parcours donné (les protons sont bien sûr très sensibles à la quantité de matière à traverser pour sortir du patient). La comparaison de profils mesurés et simulés (*i.e.* planifiés) est donc nécessaire. Une étude a donc été menée au sein d'une collaboration entre le CREATIS et l'IPNL sur l'utilisation d'algorithmes d'apprentissage-machine. Cette étude a été effectuée à l'aide de simulations GATE V6 sur un traitement d'une tumeur de prostate. Pour limiter le degré de complexité de cette première étude, les déviations par rapport au traitement de référence ont été limitées à des translations du patient. Deux mesures ont été définies : la position du « fall-off » et la corrélation des profils dans la région du plateau. La combinaison de ces deux mesures C_{comb} conduit à de meilleurs résultats que les mesures simples (notamment la mesure du « fall-off » C_{FO}) : la sensibilité et la spécificité sont proches de 85% pour C_{comb} alors que C_{FO} présente une spécificité sensiblement plus faible (78%). Ces performances ne sont néanmoins pas suffisantes ; elles devraient être bien meilleures avec les caméras collimatées optimisées (multi-fentes, « knife-edge », avec et sans TOF).

En ce qui concerne la tomographie proton, les études menées dans le cadre du projet Protom ont permis d'étudier les performances de l'algorithme de rétroprojection filtrée (FBP) développé au CREATIS : ce type de reconstruction permet d'améliorer la résolution spatiale surtout dans le cas de scans courts (un peu plus d'un demi-tour). Les premiers résultats sur la résolution en densité électronique sont encourageants (de l'ordre de 2,5% pour une dose de 3 mGy) et confirment les résultats de la littérature. Le but est maintenant de comparer les distributions de dose d'un traitement de protonthérapie obtenues à partir des images simulées de scanners X et proton d'un patient. Ceci devrait permettre d'évaluer l'intérêt de la tomographie proton pour la planification de traitement en fonction des caractéristiques des détecteurs et du mode d'acquisition (« intégré » ou événement par événement).

1.9. CONCLUSION

2 Modélisation de la dose biologique

Sommaire

2.1	Contexte	75
2.1.1	Approches (essentiellement) analytiques	76
	Modèles microdosimétriques	77
	Modèles de structure de trace	78
2.1.2	Approches Monte Carlo	79
2.2	Analyse théorique des deux principaux modèles de trace	80
2.2.1	Brève présentation des modèles	81
	Modèle de Katz	81
	Modèle LEM	82
2.2.2	Spectres nano- et micro-dosimétriques	84
	Hétérogénéités	84
	Effet de « recouvrement »	86
2.3	Développement du modèle Nanox	88
2.3.1	Préambule	89
	Idées générales du modèle Nanox	89
	Événements locaux létaux	89
	Événements globaux	90
2.3.2	Notations	91
2.3.3	Postulats du modèle	92
	Survie cellulaire <i>vs</i> survies aux événements locaux et non locaux	92
	Survie aux événements locaux	92
	Nombre d'événements létaux et nombre effectif d'événements létaux	94
	Définition des sites sensibles	94
	Survie aux événements globaux	94
	Survie moyenne totale et paramètres du modèle	96
2.3.4	Approximations	97
	Cœur et pénombre d'une trace	97
	Approximations sur la trace	99
	Événements létaux dans le cœur et dans la pénombre	100
	Événements globaux	101
2.3.5	Survie à une irradiation aux ions	101
2.3.6	Mise en œuvre du modèle	103
	Taille et densité de cible	104
	Réponse globale à l'irradiation	104
	Réponse locale à l'irradiation	105

2.4	Résultats	105
2.4.1	Distributions d'énergies spécifiques	105
2.4.2	Prédictions du modèle dans le cas de la lignée V79	107
	Évaluation des sections efficaces expérimentales	107
	Construction d'une fonction d'inactivation	108
2.5	Conclusion	112

2.1 Contexte

La planification actuelle des traitements par faisceaux d'ions carbone repose sur des études cliniques de phase I et II¹ qui ont permis d'optimiser la dose prescrite pour certaines tumeurs. La figure 2.1 montre par exemple une optimisation de cette dose dans le cas de tumeurs du crâne : la dose optimale (totale cumulée) à déposer dans la tumeur est de 57,6 GyE (dose « équivalent gamma ») car elle permet d'obtenir la meilleure probabilité de survie du patient à 5 ans. Bien d'autres paramètres restent néanmoins à optimiser pour tirer pleinement profit des avantages balistiques et radiobiologiques des ions légers. On peut citer par exemple le type d'ions, la prise en compte de la sensibilité du patient, le fractionnement et l'utilisation éventuelle d'adjuvants. L'impossibilité d'optimiser l'ensemble de ces paramètres par des essais cliniques rend décisif le développement de modèles radiobiologiques prédictifs. Par ailleurs, ce travail d'optimisation nécessite des indicateurs de performance clairement définis : si la probabilité de contrôle local de la tumeur est sans ambiguïté, il est plus difficile de quantifier objectivement les complications consécutives à l'irradiation.

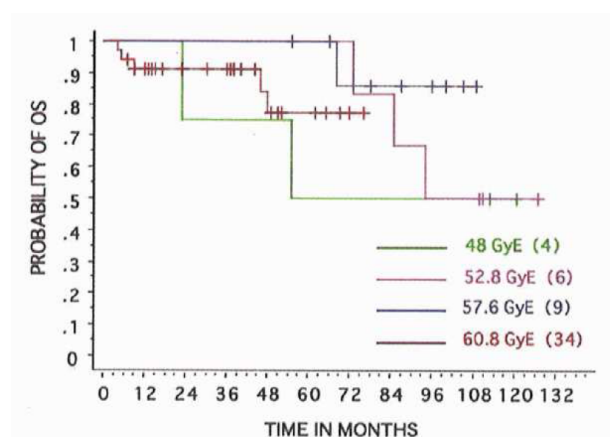


Figure 2.1 – Probabilité de survie de patients atteints de tumeurs du crâne en fonction du temps après le traitement [Hasegawa et al., 2009].

De nombreuses études théoriques (modélisation) et expérimentales (irradiations cellulaires) ont été effectuées depuis de nombreuses années sur les effets des rayonnements ionisants sur la matière biologique. L'observable expérimental le plus important est certainement la courbe de probabilité de survie cellulaire en fonction de la dose délivrée. La figure 2.2 présente un exemple de courbes de survie cellulaire obtenues avec des irradiations aux rayons X et aux ions carbone de différents TEL (transfert d'énergie linéique). On voit clairement que pour une même dose physique délivrée, la probabilité de survie cellulaire peut varier d'un ordre de grandeur. La modélisation

1. Les phases d'une étude clinique en hadronthérapie sont similaires à celles d'une étude d'un nouveau médicament. Ces phases sont les suivantes :

- Phase I : étude de l'évolution de la molécule testée dans l'organisme en fonction du temps (cinétique) et analyse de la toxicité sur l'être humain. Cette phase est menée sur un petit nombre de personnes volontaires et non malades ;
- Phase II : administration du médicament à un petit nombre de patients pour rechercher la plus petite dose efficace et observer des effets secondaires nocifs en utilisant différentes doses ;
- Phase III : comparaison de l'efficacité du nouveau médicament par rapport au traitement de référence (lorsque celui-ci existe) ou à un placebo (lorsqu'aucun traitement n'existe). Cette phase s'adresse à un grand nombre de patients et dure plusieurs années. Les patients sont sélectionnés sur des critères précis qui permettront de répondre à la question de l'efficacité et du bénéfice du médicament testé comme nouveau traitement standard de la maladie concernée.

Source : <http://www.inserm.fr>

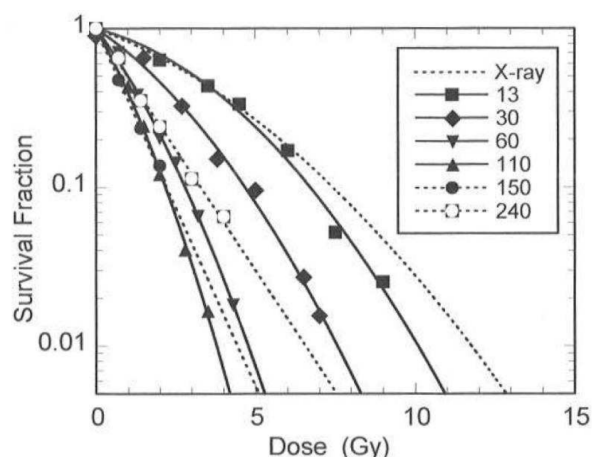


Figure 2.2 – Courbes de probabilité de survie de la lignée cellulaire V79 irradiée avec des rayons X et des ions carbone de différents TEL (Transfert d’Energie Linéique en $\text{keV}/\mu\text{m}$) [Furusawa, 2009]. Ces courbes ont en général une forme linéaire-quadratique (c’est-à-dire avec « épaulement ») dans le cas des irradiations par rayons X ou par ions de faible TEL.

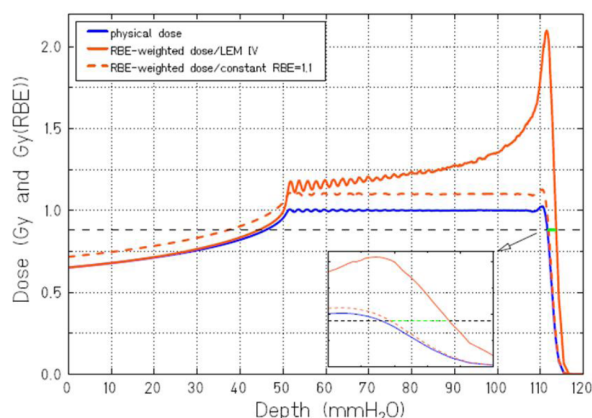


Figure 2.3 – Profil de doses physique (courbe bleue) et biologiques (courbes oranges) d’un pic de Bragg étalé de protons. La courbe en pointillés oranges est obtenue avec l’EBR de 1,1 utilisée dans la planification des traitements de protonthérapie. La courbe continue orange représente la dose biologique calculée par version IV du LEM [NuPECC, 2013].

de la réponse biologique aux irradiations est donc un enjeu majeur de la radiothérapie par ions légers. À noter que la forme des courbes varie sensiblement d’une forme linéaire-quadratique² pour les rayons X (en échelle logarithmique) à une forme purement linéaire dans le cas des ions de TEL élevé.

La modélisation de la dose biologique des protons peut permettre de réduire les incertitudes sur le parcours effectif des ions en protonthérapie. La non prise en compte de l’EBR des protons conduit en effet à des incertitudes sur les parcours « effectifs » de l’ordre de quelques millimètres avec un pic de dose biologique important dans la partie distale de la tumeur (figure 2.3).

En parallèle avec le développement de modèles prédictifs, d’autres modèles, que l’on peut qualifier de descriptifs, sont étudiés pour interpréter les données expérimentales à la fois physiques, chimiques et biologiques. Les principaux modèles (descriptifs et prédictifs) sont résumés dans le tableau 2.1 et décrits brièvement dans les sections suivantes.

2.1.1 Approches (essentiellement) analytiques

On peut classer les modèles prédictifs en deux grandes catégories : les modèles microdosimétriques et les modèles de structure.

2. On parle également d’« épaulement » en faisant référence à la forme linéaire-quadratique.

Modèles descriptifs	Modèles prédictifs
Simulations Monte Carlo – des processus physiques, – des réactions chimiques (radicaux libres), – des événements biologiques (<i>e.g.</i> cassure d'ADN)	Modèles microdosimétriques – TDRA – MKM (SPT japonais)
	Modèles de structure de trace – Modèle de Katz – LEM (SPT allemand)

Tableau 2.1 – Modèles radiobiologiques descriptifs et prédictifs. TDRA : *Theory of Dual Radiation Action* [Rossi, 1959]; MKM : *Microdosimetric Kinetic Model* [Hawkins, 2003]; Modèle de Katz [Katz et al., 1971]; LEM : *Local Effect Model* [Scholz et al., 1997]. Les modèles MKM et LEM sont respectivement utilisés dans les systèmes de planification de traitement (SPT) des centres d'hadronthérapie japonais et allemands.

Modèles microdosimétriques

Les fondements des modèles microdosimétriques ont été établis dans le premier modèle développé par Rossi *et al.* dans les années 60 [Rossi, 1959, Rossi, 1960]. Ce modèle estime la probabilité de survie cellulaire à partir de la probabilité de créer au moins deux sublésions dans un volume micrométrique, en prenant en compte les fluctuations statistiques de l'énergie déposée à cette échelle (illustrées sur la figure 2.4(a)). Les grandeurs et les hypothèses de ce modèle sont les suivantes :

- Grandeurs
 - l'énergie déposée sur un point de transfert³ ϵ_i ,
 - m la masse de la sphère dite de voisinage qui correspond à la distance d'interaction de deux sublésions (pour conduire à une lésion létale),
 - z l'énergie spécifique⁴ déposée dans cette sphère.
- Hypothèses
 - un point de transfert i peut conduire à une sublésion avec une probabilité proportionnelle à ϵ_i ,
 - une lésion résulte de l'interaction de deux sublésions espacées d'une distance inférieure à une distance seuil L_s de l'ordre du micron (figure 2.4(b)) (L_s est le diamètre de la sphère de voisinage),
 - la probabilité de lésion est égale à cz^2 avec c qui rend compte (avec L_s) de la radiosensibilité de la cellule,
 - la probabilité de survie est déterminée à partir du nombre de lésions n de la manière

3. Un point de transfert est le lieu d'un transfert d'énergie entre une particule ionisante et les molécules du milieu cible (de l'eau liquide par exemple). À titre d'illustration, la liste des processus considérés dans le code Monte Carlo LQD (section 2.1.2) est donnée dans le tableau 2.3 p. 86.

4. L'énergie spécifique est une dose déposée à l'échelle micrométrique ou nanométrique.

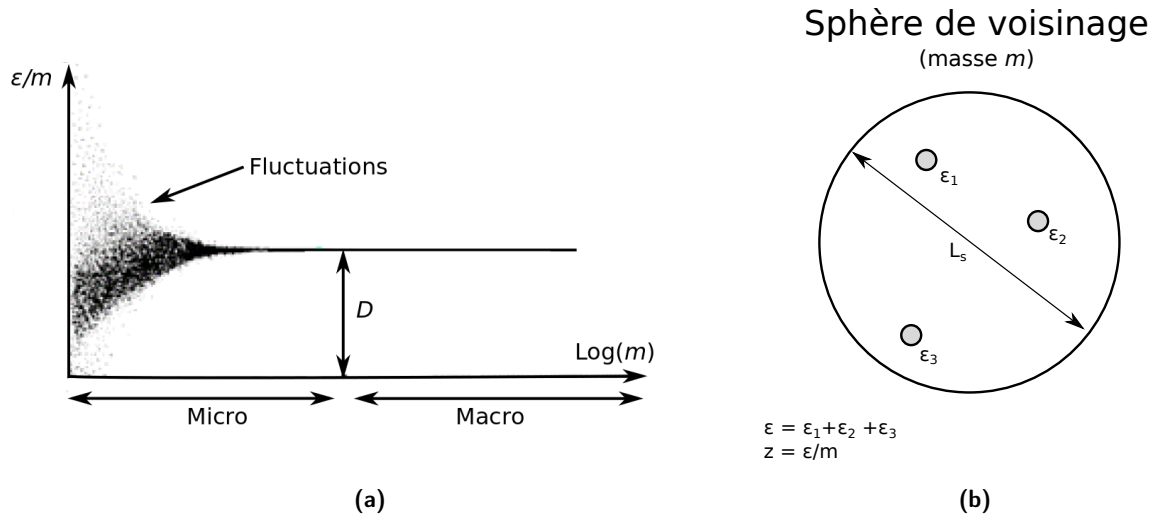


Figure 2.4 – a) Illustration des fluctuations d'énergie spécifique (ϵ/m) déposée à l'échelle micrométrique. b) Sphère de voisinage.

suivante :

$$S = \exp(-\langle n \rangle) \quad (2.1)$$

où $\langle n \rangle$ est le nombre moyen de lésions sur un grand nombre de configurations d'irradiation.

L'intérêt des modèles microdosimétriques est qu'ils prédisent des courbes de survie avec épaulement de la forme :

$$S = e^{-\alpha D - \beta D^2} \quad (2.2)$$

où S est la probabilité de survie cellulaire, D la dose macroscopique et α et β sont des paramètres qui caractérisent la réponse cellulaire à l'irradiation (forme linéaire-quadratique). Par ailleurs, le paramètre α dépend du type de l'irradiation et les modèles microdosimétriques rendent compte (par définition) de la nature stochastique du dépôt d'énergie à l'échelle submicrométrique. Certains points peuvent néanmoins être remis en question :

- l'hypothèse d'une probabilité de sublésion proportionnelle à z est probablement discutable,
- les modèles prédisent un nombre moyen de lésions : la probabilité de survie est obtenue avec la relation 2.1 qui est valide pour les X mais pas pour les ions,
- le fait qu'une lésion résulte uniquement de l'interaction de deux sublésions.

Des améliorations ont été apportées à ces modèles depuis leurs premières versions. On peut citer par exemple le MK Model (Microdosimetric Kinetic model) [Hawkins, 2003] qui a permis notamment de traiter les deux derniers points mentionnés ci-dessus.

Modèles de structure de trace

Les deux principaux modèles de structure de trace sont le modèle de Katz [Katz et al., 1971] et le Local Effect Model (LEM) [Scholz et al., 1997]. On appelle trace l'ensemble des points de transfert (notamment les ionisations ou les excitations) le long de la trajectoire d'un ion (Figure 2.5(a)).

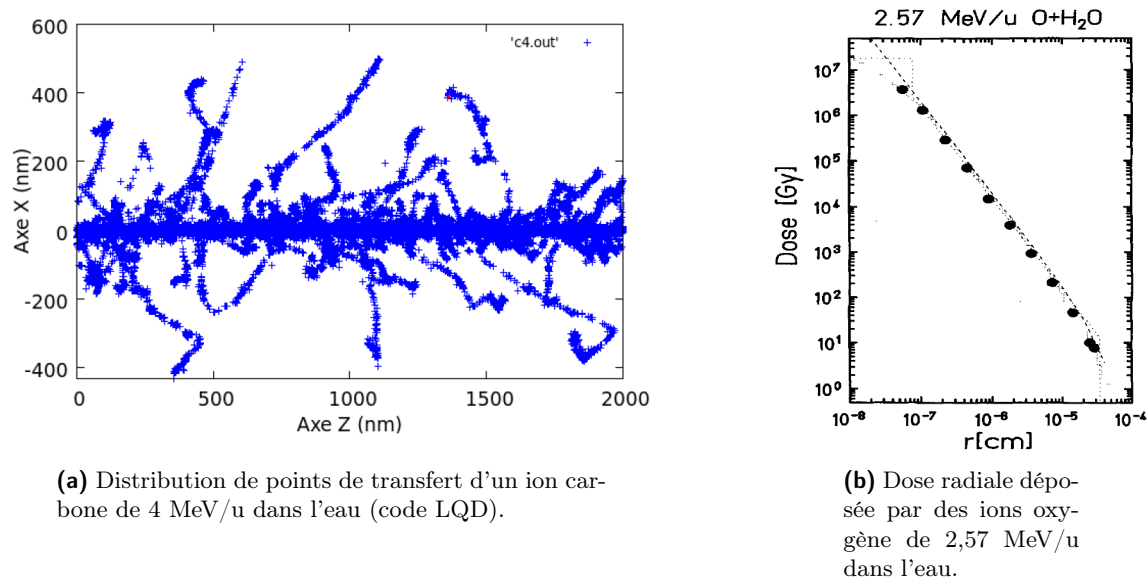


Figure 2.5 – Modélisations d’une trace d’un ion par simulation Monte Carlo (a) ou en définissant une dose radiale [Krämer and Kraft, 1994] (b).

Le terme de « structure » fait référence à la dose radiale⁵ moyenne déposée en fonction de la distance r par rapport au cœur de trace. On voit sur la figure 2.5(b) que la dose peut atteindre des valeurs extrêmes à l’échelle du nanomètre, de l’ordre du MGy, ce qui conduit, dans le cadre des modèles de trace, à des dommages sévères.

Le lien entre dose locale et survie cellulaire est propre à chaque modèle. Dans le cas du modèle LEM, le lien est obtenu avec les courbes de survie aux rayons X en supposant que les événements létaux sont ponctuels et que la dose est uniforme à l’échelle locale. Concrètement, la dose déposée par un ensemble d’ions est calculée à l’échelle nanométrique dans le noyau cellulaire et la probabilité de survie cellulaire aux rayons X est ensuite appliquée sur chacun de ces volumes nanométriques pour obtenir finalement la probabilité de survie aux ions.

L’avantage de ces modèles de structure de trace est qu’ils présentent un nombre limité de paramètres [Beuve et al., 2008]. En revanche, ils ne peuvent rendre compte des effets stochastiques de dépôts de dose à l’échelle sub-micrométrique et ils présentent chacun des incohérences majeures [Beuve, 2009, 31]. C’est la raison pour laquelle nous développons, dans le groupe CAS-PHABIO, un modèle prédictif alternatif (Nanox) (section 2.3).

2.1.2 Approches Monte Carlo

Le but de ces modèles est de décrire les effets précoces de l’irradiation jusqu’à des temps de l’ordre de la microseconde. Tous ces modèles traitent ces effets en trois étapes :

- Étape physique (jusqu’à $\sim 10^{-14}$ s)
 - Code Monte Carlo de l’interaction particule-eau.
 - Suivi des électrons jusqu’à thermalisation.
- Étape physico-chimique (de 10^{-14} à 10^{-12} s)

5. La dose radiale est la dose déposée dans des anneaux cylindriques de rayons r , d’épaisseur infinitésimale dr et centrés sur la trajectoire de l’ion.

2.1. CONTEXTE

- Code Monte Carlo de relaxation moléculaire conduisant à la production d’espèces radio-lytiques.
- Étape chimique (de 10^{-12} à 10^{-6} s)
 - Code Monte Carlo de chimie hétérogène (à l’échelle nanométrique).
 - Traitement de la diffusion et des réactions chimiques.
 - Prise en compte éventuelle d’un soluté comme l’oxygène ou un anti-oxydant (GSH).

Le Tableau 2.2 présente une liste non-exhaustive de ces codes, notamment le code PARTRAC développé depuis plusieurs dizaines d’années par Paretzke *et al.* [Kreipl et al., 2009]. On remarque que pour décrire précisément les dépôts d’énergie à l’échelle nanométrique, il est nécessaire de suivre les électrons jusqu’à thermalisation, c’est-à-dire à des énergies de quelques dizaines de meV, ce qui est le cas des codes LQD [Gervais et al., 2006] et Geant4 DNA [Karamitros et al., 2012]. À noter également la particularité de LQD, capable de traiter des ions relativement lourds comme l’argon [Gervais et al., 2006].

Codes et références	Physique		Chimie			Biochimie
	e- (eV)	Part.	Méthode	Espèces dissoutes	T°	
PARTRAC [Kreipl et al., 2009]	10	X+p+α	Step by step	∅	∅	Dom. ADN et mutations
RADAMOL [Stepan and Davidkova, 2008]		X	IRT	O ₂		Dom. ADN
TRACEL+RADYIE+RADIFF [Tomita et al., 1997]						∅
LQD+PHYCHEML+CHEM [Gervais et al., 2006]	0,033	X+p→Ar		pH	✓	
Cobut <i>et al.</i> [Cobut et al., 2005]	7	p+α				
Geant4 DNA [Karamitros et al., 2012]	0,033		Step by step	Projet		

Tableau 2.2 – Liste non exhaustive de codes Monte Carlo de radiolyse de l’eau allant, pour certains, jusqu’à modéliser des dommages sur l’ADN et des mutations chromosomiques.

En ce qui concerne l’étape chimique, il existe deux grandes approches : les méthodes « step by step » et « Independent Reaction Time » (IRT). La principale différence entre ces deux méthodes est que la méthode « step by step » traite les réactions à la fin des pas de calcul alors que la méthode IRT prend en compte l’ensemble des réactions qui peuvent avoir lieu au cours du pas. Par ailleurs, certains codes prennent en compte la présence d’un soluté comme l’oxygène pour prédire les concentrations de radicaux libres. Une partie de ces codes s’intéresse à la partie biochimique. Seul PARTRAC reproduit la structure de l’ADN pour prédire la création de dommages sur l’ADN et la formation de mutations génétiques.

2.2 Analyse théorique des deux principaux modèles de trace

Michaël Beuve⁶ a travaillé pendant plusieurs années sur la formalisation et l'analyse théorique du modèle LEM. Une partie de ce travail a été publiée dans un article portant sur les prédictions de la probabilité de survie cellulaire de cellules de carcinomes de la tête et du cou (HNSCC) [Beuve, 2009]. La conclusion de cette étude était que le LEM était capable de reproduire qualitativement l'évolution des courbes de survie en fonction du TEL mais que des courbes de survie à haut TEL sont nécessaires pour contraindre les paramètres du modèle et obtenir des prédictions convenables.

C'est à l'époque de ce travail (2008) que mes discussions avec Michaël Beuve sur ce sujet ont été plus fréquentes et qu'il nous est apparu important d'étudier les spectres d'énergie spécifique à l'échelle nanométrique ou microscopique pour deux raisons :

- pour vérifier le consensus général sur l'interprétation physique de l'efficacité biologique relative (EBR) des ions de haut TEL : la distribution de dose à l'échelle microscopique est *a priori* beaucoup plus hétérogène autour de la trace des ions de haut TEL que lors d'une irradiation avec des rayons X. Nous souhaitons quantifier les différences de distributions de dose en fonction des rayonnements avec des calculs Monte Carlo d'interactions particule-matière et mieux comprendre la physique des dépôts d'énergie à cette échelle.
- étudier la validité des postulats ou des approximations du modèle LEM et du modèle de Katz vis-à-vis des dépôts d'énergie à l'échelle microscopique voire nanométrique.

Par ailleurs, l'idée de proposer un nouveau modèle de prédiction de survie cellulaire se confirmait et nous souhaitons approfondir notre compréhension du modèle de Katz pour éventuellement nous en inspirer.

Les paragraphes suivants présentent de manière très succincte le modèle de Katz et le modèle LEM tels qu'ils ont été formalisés dans notre article [31]. J'ai modifié les notations de manière à ce qu'elles soient cohérentes avec les notations utilisées dans le modèle Nanox que nous avons développé par la suite (section 2.3).

2.2.1 Brève présentation des modèles

Modèle de Katz

Le modèle de Katz considère que la mort cellulaire lors d'une irradiation par faisceau d'ions résulte de deux modes : le mode « ion-kill » et le mode « γ -kill » [Katz et al., 1971]. Le mode « ion-kill » correspond aux effets intra-traces alors que le mode « γ -kill » rend compte des effets inter-traces (effet de recouvrement).

La probabilité de survie S à une irradiation est le produit des survies associées aux deux mécanismes (respectivement S_{ion} et S_{γ}) :

$$S(D) = S_{ion}(D) \times S_{\gamma}(D) \quad (2.3)$$

La modélisation de l'inactivation cellulaire est fondamentalement la même dans les deux modes d'inactivation :

- la cellule a un certain nombre de sites sensibles (des « cibles ») dont la taille est de l'ordre de 0,1 à 1 μm ,
- une cellule est inactivée lorsqu'au moins m cibles sont inactivées,

6. A cette époque, Michaël Beuve effectuait son activité de recherche entre le groupe SAARA du LIRIS et le groupe PHABIO de l'IPNL.

2.2. ANALYSE THÉORIQUE DES DEUX PRINCIPAUX MODÈLES DE TRACE

- la probabilité de survie s d'une cible à une énergie spécifique ζ ⁷ est :

$$s = e^{(-\zeta/\zeta_0)} \quad (2.4)$$

où ζ_0 caractérise la radiosensibilité des cibles.

L'inactivation par « ion-kill » (S_{ion}) est décrite par une section efficace σ :

$$S_{ion}(D) = e^{(-\sigma F)} \quad (2.5)$$

$$\sigma = \int_0^\infty 2\pi b \left(1 - e^{(-\zeta_R(b)/\zeta_0)}\right)^m db \quad (2.6)$$

où F est la fluence d'ions incidents et $\zeta_R(b)$ est l'énergie spécifique radiale déposée dans une cible (cylindrique ou sphérique de rayon a_0) située à un paramètre d'impact b par rapport à la trajectoire de l'ion. L'exposant m signifie que m cibles doivent être inactivées pour induire la mort cellulaire. Par définition, ce type d'inactivation suppose que les dépôts d'énergie dans une cible ne sont dus qu'à un seul ion incident.

Pour un ion donné, la section efficace σ augmente avec le TEL jusqu'à une valeur de saturation σ_0 . Elle peut ensuite décroître à cause du rétrécissement du cœur de trace à mesure que le TEL augmente (parce que la vitesse de l'ion décroît).

L'inactivation par « γ -kill » (S_γ) est donnée par l'expression :

$$S_\gamma(D) = 1 - \left(1 - e^{(-\zeta_\gamma(D)/\zeta_0)}\right)^m \quad (2.7)$$

où ζ_γ est la contribution du mode « γ -kill » à l'énergie spécifique moyenne déposée dans une cible :

$$\zeta_\gamma(D) = (1 - P) \times D \quad (2.8)$$

$$\text{avec } P = \frac{\sigma}{\sigma_0} \quad (2.9)$$

P correspond donc à la fraction de dose associée à l'« ion-kill » lors de l'irradiation. On peut trouver surprenant que cette fraction soit supposée indépendante de la dose macroscopique : plus la dose augmente, plus la densité d'ions augmente et donc plus la fraction de « γ -kill » devrait augmenter. Ce point est à nouveau discuté dans la section 2.2.2 sur les spectres nano- et micro-dosimétriques.

La dose totale (D_t) est égale à la somme des doses associées à l'« ion-kill » et au γ -kill :

$$D_t = D_{ion} + D_\gamma \quad (2.10)$$

Le modèle présente quatre paramètres d'ajustement. Les deux premiers sont déterminés à partir d'une courbe de survie aux rayons X :

- la dose ζ_0 qui caractérise la radiosensibilité des cibles,
- le paramètre m qui rend compte de l'épaule de la courbe de survie.

Les deux derniers sont déterminés à partir d'une courbe de survie à un type d'ions :

- la section efficace de saturation σ_0 ,
- le rayon a_0 des cibles (sphériques ou cylindriques).

7. Comme les cibles du modèle de Katz ont une taille intermédiaire, entre l'échelle nanométrique (10 nm) et l'échelle micrométrique (quelques microns), j'ai choisi une notation particulière ζ pour l'énergie spécifique déposée dans ces cibles. Les énergies spécifiques déposées à l'échelle nanométriques (z) et micrométriques (Z) du modèle Nanox sont définies dans la section 2.3.

Modèle LEM

Encore une fois, les notations proposées dans cette présentation du LEM correspondent à celle du modèle Nanox de manière à mettre en évidence les similitudes et les différences entre ces modèles. Les moyennes sur les configurations des ions autour de la cellule sont notamment explicitées. On définit par ailleurs la surface d'influence Σ comme la surface dans laquelle un impact de particule incidente peut conduire à un dépôt d'énergie dans le volume sensible.

Le LEM considère que la mort cellulaire est induite par des événements létaux dans un volume sensible V_s [Elsässer et al., 2008]. Ce volume sensible est supposé correspondre au noyau cellulaire dont le diamètre varie de 5 à 20 μm en fonction des lignées cellulaires.

En supposant que le nombre d'événements létaux obéit à une loi de Poisson, la probabilité de survie ${}^{c_K}S$ de la cellule pour une configuration C_K de K ions dans la surface d'influence est donc :

$${}^{c_K}S = e^{-{}^{c_K}n} \quad (2.11)$$

où ${}^{c_K}n$ est le nombre d'événements létaux dans le volume sensible pour la configuration C_K d'irradiation.

La probabilité de survie cellulaire moyenne S à une irradiation de dose D s'écrit de la manière suivante :

$$S(D) = \sum_{K=1}^{\infty} P(K, D) \langle {}^{c_K}S \rangle_{c_K} \quad (2.12)$$

où $P(K, D)$ est la probabilité que K particules incidentes entrent dans la surface d'influence⁸ (Σ) pour une dose D . $\langle {}^{c_K}S \rangle_{c_K}$ est la moyenne des survies sur toutes les configurations d'irradiations avec K ions dans la surface d'influence.

Le premier postulat du LEM est de considérer les événements létaux comme ponctuels. Il est donc possible de calculer le nombre n d'événements létaux dans une cellule de la manière suivante :

$$n = \int_{V_s} \rho({}^{c_K}z(\mathbf{r})) d^3\mathbf{r} \quad (2.13)$$

où $\rho(\mathbf{r})$ est la densité d'événements létaux pour une énergie spécifique locale ${}^{c_K}z(\mathbf{r})$ déposée à la position \mathbf{r} . Cette dose locale correspond à la somme des contributions des différents ions de l'irradiation modélisées par la dose radiale z_R :

$${}^{c_K}z(\mathbf{r}) = \sum_k z_R(\mathbf{r}_k) \quad (2.14)$$

où \mathbf{r}_k est la distance radiale entre le point \mathbf{r} de la trajectoire et l'ion k dans le plan transverse au faisceau.

La figure 2.6 représente deux traces d'ions où chaque point correspond à un transfert d'énergie. Les deux anneaux centrés sur les trajectoires des ions illustrent le calcul de la dose locale à partir de la dose radiale associée à chaque ion.

Le second postulat du LEM est de supposer la dose locale uniforme sur une cellule lors d'une irradiation par rayons X et d'en déduire la relation entre la dose locale z et la densité d'événements létaux $\rho(z)$ à partir des courbes de survies $S_X(D)$ ajustées avec une courbe linéaire-quadratique :

$$S_X(D) = e^{-\alpha D - \beta D^2} = e^{-n_X(D)} \quad (2.15)$$

8. En pratique, les positions d'impact et le nombre d'ions dans la surface d'influence Σ sont aléatoires.

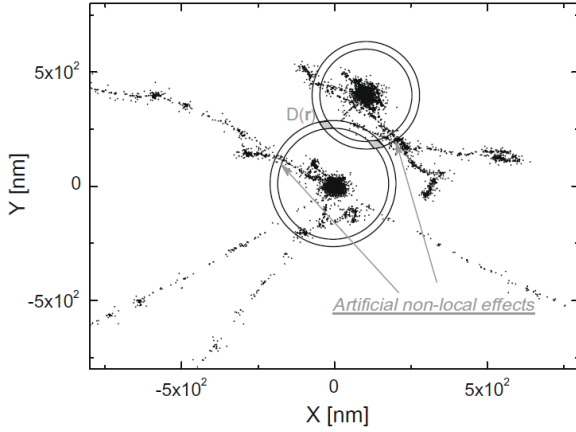


Figure 2.6 – Représentation de deux traces d'ions où chaque point correspond à un transfert d'énergie. Les deux anneaux centrés sur la trajectoire des ions illustrent le calcul de la dose locale à partir de la dose radiale associée à chaque ion. Les flèches pointent des clusters de transferts d'énergie qui sont considérés comme étant superposés alors qu'ils ne le sont pas à l'échelle de 10 nm [31].

où α et β sont les paramètres caractérisant les courbes de survie et $n_X(D)$ le nombre d'événements létaux générés par l'irradiation par rayons X avec une dose D .

On a donc, dans le cas des rayons X :

$${}^{c_K}z_X(\mathbf{r}) = D \quad (2.16)$$

où ${}^{c_K}z(\mathbf{r})$ est l'énergie spécifique déposée dans une cible par K interactions de photons dans le volume d'influence (dont la définition est la même que celle de la surface d'influence mais en 3D).

En injectant cette expression dans les équations 2.13 et 2.15, on en déduit :

$$\rho(D) = \frac{-\ln(S_X(D))}{V} = \frac{\alpha D + \beta D^2}{V} \quad (2.17)$$

Dans le cas des ions :

$$\rho(z) = \frac{-\ln(S_X(z))}{V} = \frac{\alpha z + \beta z^2}{V} \quad (2.18)$$

En principe, le LEM est donc capable de prédire les survies cellulaires aux irradiations avec des ions à partir des courbes de survies aux rayons X et de la taille du volume sensible des cellules déterminées expérimentalement. Un jeu de mesures de survie cellulaire à des irradiations par ions est en pratique nécessaire pour ajuster un paramètre caractérisant les courbes de survie aux rayons X aux très fortes doses ($\gg 10$ Gy). Les doses à l'échelle nanométrique peuvent en effet être très supérieures au kGy (voir paragraphe suivant, figure 2.7) et des mesures de survie cellulaire sont impossibles à ce genre de doses.

2.2.2 Spectres nano- et micro-dosimétriques

Comme expliqué précédemment, notre objectif était dans un premier temps d'étudier la validité des postulats ou des approximations du modèle LEM et du modèle de Katz vis-à-vis des dépôts d'énergie à l'échelle microscopique et nanométrique.

Nous avons donc pour cela effectué des calculs Monte Carlo (code LQD, section 2.1.2) de dépôts de dose dans des volumes correspondant à l'échelle des événements létaux des modèles LEM et Katz. Autant le rayon des cibles cylindriques utilisées dans le modèle de Katz est clairement défini dans la littérature (de 0,5 à 1 μm), autant le modèle LEM ne donne aucune information sur l'extension des événements létaux (considérés comme « locaux »). Ces événements

ont lieu nécessairement à une échelle supérieure à l'échelle atomique. On peut considérer par exemple les cassures double-brin de l'ADN qui s'étendent typiquement sur ~ 20 paires de bases, c'est-à-dire 6 nm. Par ailleurs, il faut également prendre en compte l'effet indirect de l'irradiation associé aux endommagements induits par les radicaux libres. Comme il est généralement admis que la diffusion de ces radicaux est de l'ordre de quelques nanomètres, nous avons choisi de considérer des cubes nanométriques de 10 nm de côté pour évaluer les effets stochastiques dans le cadre du LEM.

Nous avons simulé des irradiations d'un volume de $50 \times 50 \times 10 \mu\text{m}^3$ sur lequel sont appliquées des conditions de périodicité de manière à reproduire un milieu infini à l'équilibre électro-nique.

Hétérogénéités

La figure 2.7(a) présente les distributions d'énergie spécifique dans des cibles nanométriques (cubes de 10 nm de côté) pour des irradiations de 1 Gy avec une source de ^{60}Co , de protons de 10 MeV et d'ions carbone de 10 MeV/u.

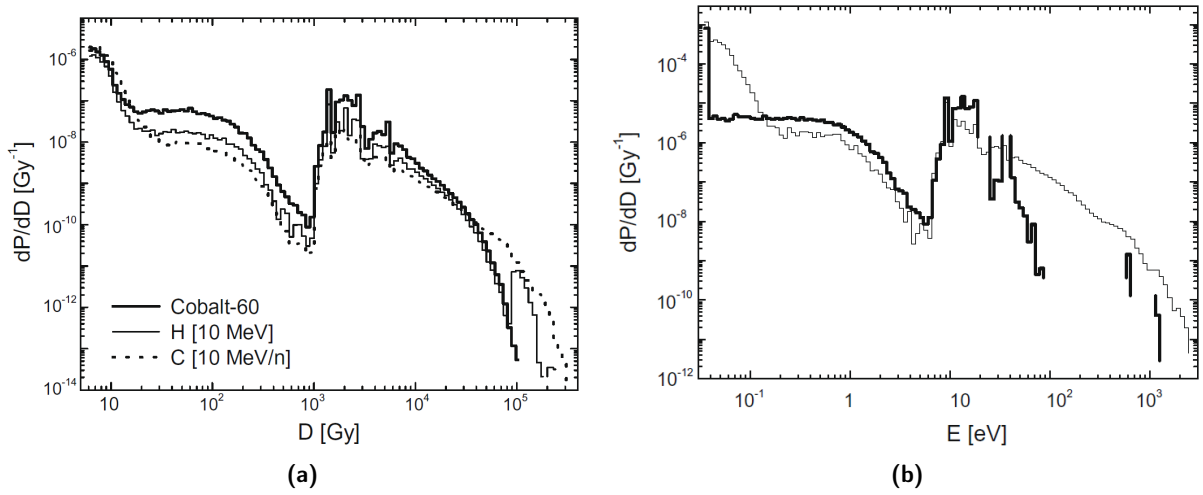


Figure 2.7 – a) Distributions de probabilité de dépôt d'énergie spécifique (en Gy) dans des volumes nanométriques ($10 \times 10 \times 10 \text{ nm}^3$) pour une irradiation de 1 Gy d'un volume d'eau par des rayons γ (^{60}Co), de protons de 10 MeV et d'ions carbone de 10 MeV/u. Volume d'eau irradié : $50 \times 50 \times 10 \mu\text{m}^3$. Probabilité de recevoir un transfert d'énergie : 5×10^{-4} (^{60}Co), 4×10^{-4} (protons) et 2×10^{-4} (ions carbone). b) Distributions de probabilité de transferts d'énergie (en eV) avec des ions carbone de 10 MeV/u. Ligne mince : transferts d'énergie dans les volumes nanométriques ($10 \times 10 \times 10 \text{ nm}^3$), Ligne épaisse : transferts individuels d'énergie. Les processus physiques sont détaillés dans le tableau 2.3. On peut remarquer l'ionisation simple et double de la couche K à 540 et 1080 keV [31].

On constate que :

- la probabilité de dépôt d'énergie dans un volume nanométrique est très faible (de l'ordre de 10^{-4}) quel que soit le type d'irradiation,
- la distribution de probabilité de dépôt d'énergie spécifique est très large quel que soit le type d'irradiation (elle s'étend de quelques Gy à 10^5 Gy),

2.2. ANALYSE THÉORIQUE DES DEUX PRINCIPAUX MODÈLES DE TRACE

Domaine de transfert d'énergie	Processus
$< 33 \text{ meV}$	Électrons thermalisés (fin du suivi des électrons)
$[33 \text{ meV}, 6 \text{ eV}]$	Recombinaison géminée (excitation vibrationnelle)
$[6 \text{ eV}, 12,4 \text{ eV}]$	Attachement d'électron aqueux
$[8,2 \text{ eV}, 10 \text{ eV}]$	Excitation de la molécule d'eau (excitation du cortège électronique)
$\gtrsim 12 \text{ eV}$	Ionisation des différentes couches électroniques

Tableau 2.3 – *Processus physiques de transfert d'énergie entre particules ionisantes et eau liquide. La recombinaison géminée (recombinaison d'un électron arraché d'une molécule d'eau avec cette même molécule) conduit en général à une molécule d'eau excitée (excitation vibrationnelle).*

- les distributions sont très proches pour des énergies spécifiques inférieures à quelques 10^4 Gy ; le pic d'énergie spécifique observé dans le cas des ions carbone de 10 MeV/u est dû au cœur de trace.

On en conclut que :

- L'hypothèse d'homogénéité de la dose déposée par des rayons γ est fautive à l'échelle nanométrique (équation 2.16 du LEM). Cette hypothèse conduit le LEM à mélanger 2 échelles d'espace dans la détermination de la probabilité de survie aux ions (équation 2.18) : l'échelle macroscopique avec la probabilité de survie S_X déterminée par la dose macroscopique D et l'échelle microscopique de l'énergie spécifique z .
- Les électrons δ créés autour de la trace d'un ion conduisent à des dépôts d'énergie très similaires à ceux de rayons γ .
- Les énergies spécifiques « extrêmes » (autour de 10^5 Gy) sont une caractéristique des ions de haut TEL ; elles peuvent contribuer significativement aux efficacités biologiques élevées de ces ions, au moins dans le cadre de ces modèles de prédiction basés sur des effets locaux.

La figure 2.7(b) présente les distributions de probabilité de transferts d'énergie (en eV) avec des ions carbone de 10 MeV/u . La ligne mince et la ligne épaisse correspondent respectivement aux transferts d'énergie dans les volumes nanométriques et aux transferts individuels d'énergie. Les processus physiques sont détaillés dans le tableau 2.3. À noter que les recombinaisons géminées et l'énergie résiduelle des électrons thermalisés ne sont pas considérées dans les dépôts d'énergie (pas d'excitation atomique ou de création d'espèces chimiques), ce qui conduit à un rapport η entre la dose déposée D^* (sous forme d'ionisations, d'excitations atomiques ou d'attachement d'électrons aqueux) et la dose D absorbée par la cible d'environ 80% :

$$\eta = \frac{D^*}{D} \sim 80\% \quad (2.19)$$

Bien que la plupart des composantes associées aux différents processus de transferts d'énergie soient identifiables sur les distributions d'énergie spécifique, il est évident que la plupart des énergies spécifiques résultent de plusieurs transferts d'énergie dans un même volume. Le domaine d'énergie spécifique au-delà de 10^4 Gy correspond en particulier à des « clusters » de plus de 10 transferts d'énergie.

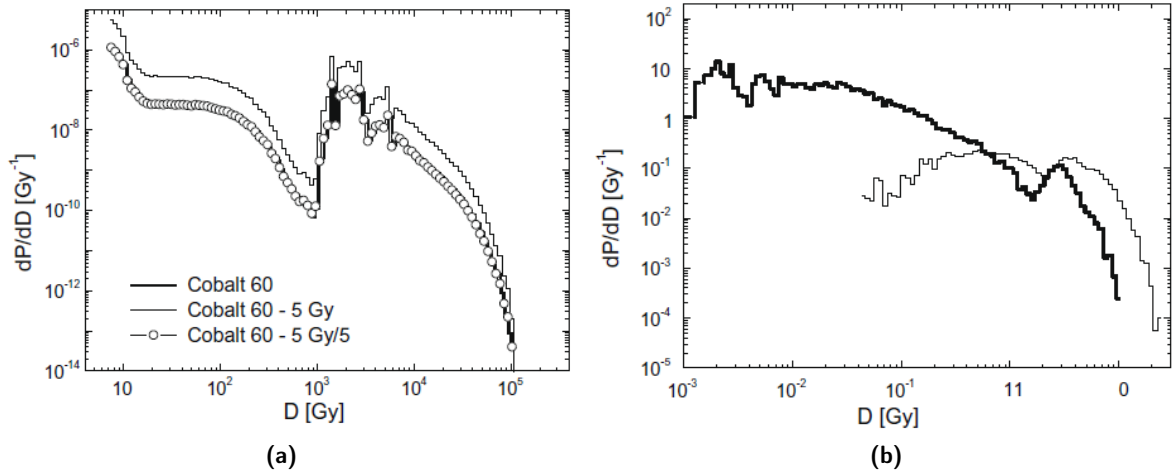


Figure 2.8 – Distributions de probabilité de dépôt d'énergie spécifique (en Gy). a) Volumes nanométriques ($10 \times 10 \times 10 \text{ nm}^3$) et irradiations de rayons γ (^{60}Co) de 1 et 5 Gy (« cibles du LEM »). b) Volumes micrométriques ($1 \times 1 \times 1 \text{ } \mu\text{m}^3$) et irradiations de 1 Gy (ligne épaisse) et 5 Gy (ligne mince) avec des ions carbone de 77 MeV/u (« cibles du modèle de Katz ») [31].

Effet de « recouvrement »

Le recouvrement des dépôts d'énergie issus de différentes particules ou photons incidents joue un rôle majeur dans les prédictions du LEM et le modèle de Katz. Ce recouvrement dépend bien entendu fortement de l'échelle à laquelle on observe les dépôts d'énergie. Pour illustrer cette notion de recouvrement, la figure 2.6 (p. 83) présente deux traces d'ions où chaque point correspond à un transfert d'énergie. La figure couvre une section de l'ordre du μm^2 . Les dépôts d'énergie de ces 2 traces d'ions relativement proches se recouvrent donc à l'échelle micrométrique. En revanche, la probabilité d'avoir, dans une cible nanométrique, deux transferts d'énergie provenant des deux ions est extrêmement faible.

Cet effet de recouvrement s'applique également aux photons. On peut ainsi interpréter l'épaule dans les courbes de survie comme un effet de recouvrement entre des dépôts d'énergie issus de plusieurs photons incidents. La figure 2.8(a) présente ainsi les distributions de probabilité de dépôt d'énergie spécifique dans des volumes nanométriques avec des irradiations γ de 1 et 5 Gy (« cibles du LEM »). On voit clairement qu'à ces doses correspondant typiquement à l'épaule des courbes de survie par rayons γ , la probabilité de recouvrement est quasi-nulle. En revanche, l'effet de recouvrement est important à l'échelle micrométrique comme le montrent les distributions d'énergie spécifique obtenues avec des ions carbone de 77 MeV/u (« cibles du modèle de Katz ») (figure 2.8(b)).

Ces observations conduisent aux commentaires suivants vis-à-vis du LEM et du modèle de Katz :

- LEM : une théorie basée uniquement sur des effets locaux (jusqu'à une échelle de 100 nm) comme le LEM ne peut prédire l'épaule des courbes de survie. Les épaulements prédits par le LEM sont en fait un artefact généré par l'utilisation d'une dose radiale pour estimer la distribution de dose autour de la trajectoire des ions (voir figure 2.6).
- Modèle de Katz : l'idée d'introduire un mode inter-track dans l'effet biologique des ions

est tout à fait intéressante.

En revanche, le modèle de Katz souffre d'incohérences majeures sur la définition des contributions respectives des modes « ion-kill » et « γ -kill » (stage de M2 de Laurie Chollier) :

- Par définition, la dose totale D_t déposée lors de l'irradiation est égale à la somme des doses D_{ion} et D_γ (équation 2.10). Or, la dose radiale $\zeta_R(b)$ utilisée pour calculer la section efficace d'inactivation de l'« ion-kill » correspond à la dose moyenne totale à une distance b de la trajectoire de l'ion. Cette dose totale D_t ne correspond donc pas à la dose totale réelle D , ce qui est une incohérence majeure de ce modèle.
- La fraction P de l'énergie déposée en mode « γ -kill » est supposée être donnée par l'expression suivante : $P = \frac{\sigma}{\sigma_0}$ (équation 2.8). Or, comme nous l'avons vérifié par simulations Monte Carlo, cette fraction P dépend fortement de la dose D : plus la dose est élevée (et donc plus la fluence est élevée), plus la probabilité de recouvrement entre les traces est grande (à l'échelle micrométrique, qui est l'échelle typique des cibles du modèle de Katz), ce qui doit conduire à une diminution de P (et donc une diminution de la fraction d'« ion-kill »).

A noter également que les fluctuations de l'énergie spécifique ne sont pas prises en compte : les survies à l'« ion-kill » et au « γ -kill » sont calculées à partir de grandeurs moyennes (respectivement la dose radiale et la dose macroscopique) ; des simulations Monte Carlo ont également montré que cette approximation n'est pas valide pour des cibles de l'ordre du micromètre.

Nous aurions pu probablement faire évoluer le modèle de Katz de manière à le rendre parfaitement en accord avec les propriétés des processus physiques des rayonnements ionisants. Nous avons préféré développer notre propre modèle (Nanox) pour être libres de définir les postulats qui nous semblaient les plus pertinents. Ce nouveau modèle a cependant plusieurs points en commun avec le modèle de Katz et le modèle LEM :

- la théorie des cibles pour déterminer la probabilité d'inactivation cellulaire ;
- la définition d'un nombre d'événements locaux : ces événements locaux sont définis dans le LEM par une densité d'événements létaux ρ (équation 2.17 et 2.18), le modèle Nanox considère un nombre d'événements locaux dans des cibles nanométriques ;
- les notions d'« ion-kill » et de « gamma-kill » ; bien que ces notions ne soient pas reprises à proprement parler, elles ont été une source d'inspiration dans le calcul de la probabilité de survie cellulaire à partir des événements dans le cœur de trace et dans la pénombre de la trace⁹.

2.3 Développement du modèle Nanox

Nous avons vu que les modèles existants ont permis de progresser dans la modélisation des effets radiobiologiques et notamment dans la prédiction des taux de survie cellulaires mais ces modèles présentent des faiblesses. Une piste de recherche intéressante, actuellement suivie par certaines équipes, est l'amélioration des modèles de microdosimétrie.

Une autre approche consiste à construire un nouveau formalisme permettant de retenir certaines idées du modèle de Katz, du LEM et des modèles de microdosimétrie tout en corrigeant leurs principales lacunes. C'est cette approche que nous avons choisie avec Michaël Beuve en 2009 en proposant un sujet de thèse sur ce sujet. Cette thèse a été soutenue en 2012 par Laurie Chollier.

Le « cahier des charges » du modèle était le suivant :

9. Le cœur de trace est défini, dans le modèle Nanox, comme étant le cylindre de 100 nm de diamètre centré sur la trajectoire de l'ion. La pénombre est l'ensemble des transferts d'énergie ayant lieu à l'extérieur du cœur de trace. Ces notions sont détaillées dans la section 2.3.4, p. 97.

- des hypothèses du modèle en accord avec les propriétés des processus physiques et chimiques induits par les rayonnements ionisants (la nature stochastique de l'interaction des rayonnements avec la matière devait notamment être prise en compte),
- une prise en compte des différentes échelles mises en jeu (nano-, micro- et macroscopique) dans la réponse d'une cellule à une irradiation (on peut citer par exemple les cassures de l'ADN à l'échelle nanométrique et le stress oxydant à l'échelle micrométrique).

Une originalité du modèle que nous proposons est de définir une dose chimique pour rendre compte de ce stress oxydant. Le nom de ce modèle, Nanox (modèle Nanoscopique et Oxydatif), est représentatif de ce positionnement vis-à-vis des approches existantes.

La forme volontairement mathématique de la présentation du modèle témoigne d'une volonté de clarifier les hypothèses et de produire une hiérarchie du niveau d'implication de ces hypothèses. Dans ce contexte, un postulat correspond à un élément fondateur du modèle alors qu'une simplification vise à réduire la complexité de la modélisation et à rendre plus aisée sa mise en œuvre. Enfin, nous souhaitons que les postulats de ce modèle ne constituent pas un carcan définitif mais une base de travail qui devra évoluer avec l'évolution des connaissances.

Nous n'avons pas encore publié sur ce travail de modélisation car nous envisageons de déposer un brevet. J'ai donc choisi de décrire ici le formalisme complet du modèle sans rentrer dans les détails techniques de calcul ou les discussions sur les incertitudes associées aux données expérimentales qui permettent de déterminer les paramètres du modèle.

2.3.1 Préambule

Idées générales du modèle Nanox

L'idée principale de ce nouveau modèle est de considérer que les événements biologiques induits par une irradiation cellulaire sont de deux types : des événements appelés « locaux » et des événements « non-locaux ».

Les événements locaux sont associés à l'endommagement de cibles de taille nanométrique (justification au paragraphe suivant). Les événements biologiques associés sont dits létaux, c'est-à-dire capables d'induire à eux seuls la mort de la cellule. Dans le cadre de ce modèle, l'effet du rayonnement est représenté par la quantité d'énergie déposée par le rayonnement dans ces cibles, ce qui n'exclut pas à l'avenir d'intégrer plus généralement les processus physico-chimiques.

Les effets non-locaux constituent la classe complémentaire des effets locaux, tous les événements non-locaux pouvant conduire à la mort cellulaire. Rappelons que la nécessité d'introduire de tels événements vient de la présence des épaulements dans les courbes de survie cellulaire [31] (cf. section 2.2.2). Comme c'est le cas dans le cadre des modèles microdosimétriques, ces événements pourraient résulter de l'interaction de deux lésions sublétales "distantes" (donc non-locales). Nous avons choisi d'explorer un autre type d'événements qui n'a pas encore été étudié à notre connaissance : les événements « globaux ». L'idée sous-jacente consiste à supposer que, à l'opposé des événements locaux, la mort cellulaire pourrait résulter d'un effet d'accumulation à l'échelle (microscopique) de la cellule.

Une difficulté dans cette tentative de modélisation est de choisir un paramètre représentatif de cette accumulation. Le choix de la dose physique est le choix le plus simple. Mais il implique que les effets globaux soient les mêmes quelle que soit la nature du rayonnement, ce qui n'est probablement pas vrai : les données expérimentales tendent à montrer que les effets d'épaulement (et donc les effets non-locaux) disparaissent à haut TEL.

Nous nous sommes donc tournés vers la définition d'une dose chimique. D'abord parce que la production de radicaux libres représente plus directement le stress-oxydant. Ensuite, parce

qu'il semble que ces effets chimiques soient responsables d'une grande partie de la production de dommages simples par action indirecte (effets non-locaux) [Ravanat et al., 2001]. Le modèle Nanox suppose que l'accumulation de ces dommages n'est pas anodine pour la cellule. Enfin, la contribution relative de ces événements globaux devrait diminuer lorsque le TEL augmente, ce qui est en accord avec les données expérimentales. En effet, à haut TEL les concentrations locales en radicaux sont élevées, la formation de dommages complexes serait donc favorisée et la contribution en événement locaux seraient alors importante. En revanche, les radicaux réagissent entre eux et s'annihilent plus efficacement. Globalement, les rendements chimiques et donc la contribution des événements globaux devrait être faible. On s'attend par conséquent à ce que le modèle reproduise la réduction de l'effet d'épaulement quand le TEL augmente.

Événements locaux létaux

La notion de localité est une notion importante. Dans le modèle Nanox, elle est définie de la manière suivante : l'extension spatiale des événements locaux correspond à un volume dans lequel la probabilité que deux particules (ou plus) déposent une énergie spécifique significative est négligeable à des doses cliniques (dose macroscopique D inférieure à 30 Gy). C'est le cas pour des cibles « biologiques » de taille inférieure à 100 nm.

Par ailleurs, la classe des événements locaux létaux considérés dans le modèle Nanox conduisent à des événements biologiques indépendants : la probabilité qu'un dépôt d'énergie local induise la mort d'une cellule est indépendante de tout autre dépôt d'énergie et événement biologique. On peut montrer que les courbes de survie cellulaire associées à ce type d'événements ne présentent aucun épaulement [Beuve, 2009].

Événements globaux

Cette sous-classe des événements non-locaux est probablement proche des « non-targeted processes » cités par [Goodhead, 2006]. La notion de cible n'est pas forcément écartée mais sont exclues ici les cibles locales conduisant directement à des événements létaux (événement locaux létaux). Au contraire, un effet d'interaction ou d'accumulation de dommages (et plus généralement de perturbation de cibles) s'intègre à cette classe d'événements. Il pourrait, par exemple, s'agir de l'accumulation de cassures d'ADN simple-brin ou double-brin non complexes (« not dirty DSB¹⁰ ») et de perturbations de la fonction de certains éléments de la cellule (protéines, membrane nucléaire et cellulaire, mitochondrie...). S'ajouteraient à cela des mécanismes sans cible bien définie telle que la sollicitation de la défense anti-oxydante. L'ensemble de ces événements, par effet d'accumulation, engendrerait la mort de la cellule par déclenchement du mécanisme d'apoptose ou par la perte sévère de fonctionnalité.

Nous nous intéressons en particulier à l'accumulation de stress oxydatif dans la cellule qui dépend à la fois de la dose déposée ainsi que de la particule considérée. On prend comme rayonnement de référence un rayonnement de bas TEL. Celui-ci peut être un rayonnement X mais également des particules de bas TEL comme les protons rapides. Nous considérons par la suite que le rayonnement de référence est un rayonnement X.

Dans le domaine des doses et débits de dose de la radiothérapie, le nombre de radicaux libres produits est proportionnel à l'énergie déposée. On définit donc la dose chimique de la manière

10. Double strand-break.

suivante :

$$\tilde{Z} = \frac{G}{G_r} Z \quad (2.20)$$

où G et G_r sont respectivement les rendement radiochimiques du rayonnement considéré et des rayons X. Les rendements sont exprimés en nombre d'espèces produites pour 100 eV et en 10^{-7} mol Gy $^{-1}$. Z est l'énergie spécifique déposée dans un volume donné. Cette dose chimique est à rapprocher de la dose biologique équivalente utilisée en hadronthérapie. Elle dépend bien sûr de plusieurs paramètres comme l'espèce chimique considérée ou le milieu irradié.

La dose chimique correspond donc à une densité de radicaux libres au facteur G_r près. On peut également définir une « Relative Chemical Efficiency » (RCE) similaire à la notion de RBE :

$$RCE_{st} = \frac{G}{G_r} = \left(\frac{Z_r}{Z} \right)_{st} \quad (2.21)$$

où RCE_{st} est la dose chimique relative pour un niveau st de stress oxydatif et Z_r et Z sont les énergies spécifiques déposées par les rayons X et le rayonnement considéré qui conduisent à ce niveau de stress.

Si l'on considère, dans la cellule, un volume V_s sensible au stress oxydatif, le même niveau de stress oxydatif st est obtenu avec une énergie spécifique Z_r déposée par les rayons X différente de l'énergie spécifique Z déposée par une particule pour induire le même stress oxydatif¹¹.

2.3.2 Notations

Cette section présente brièvement les notations du modèle Nanox. Certains principes du modèle sont mentionnés pour introduire les notations. Ils sont développés dans la section suivante.

Le volume sensible aux événements létaux est constitué de N cibles qui peuvent recevoir une énergie spécifique lors d'une irradiation.

On considère des irradiations avec un seul type de rayonnement (photons ou ions d'énergie bien définie). On note K le nombre d'« impacts » dans le volume d'influence¹². Un impact correspond à l'interaction d'un photon ou à la trajectoire d'un ion. Le terme d'« impact » fait non seulement référence à l'interaction du photon ou à la trajectoire de l'ion mais également à l'ensemble des particules secondaires (électrons, photons...) générées par l'impact.

L'énergie spécifique déposée par K impacts a une certaine probabilité d'inactiver les cibles. La probabilité de survie cellulaire aux événements locaux est liée à l'inactivation de ces cibles qui dépend de la configuration des cibles et des ions incidents.

Nous utiliserons les notations suivantes :

- c_i : configuration de la cible i (position et orientation),
- c_k : configuration de l'impact k , *i.e.* la position de l'impact de l'ion ou de l'interaction du photon vis-à-vis du volume sensible et la distribution des points de transferts d'énergie,
- c_N : configuration des N cibles, *i.e.* leur position et leur orientation vis-à-vis du volume sensible,
- c_K : configuration des K impacts du même type.

Le tableau 2.4 rassemble les principales notations utilisées dans le formalisme du modèle Nanox.

11. Dans le cas des ions, $Z > Z_r$ puisque les radicaux libres ont tendance à s'annihiler dans le cœur de trace.

12. Ce volume d'influence revient à une surface d'influence dans le cas des ions puisqu'ils ont une trajectoire rectiligne.

2.3. DÉVELOPPEMENT DU MODÈLE NANOX

Notations	Définitions
Σ	Surface d'influence
k	Indice de l'impact à l'intérieur du volume d'influence
i	Indice de cible
N	Nombre de cibles à l'intérieur du volume sensible
K	Nombre d'impacts à l'intérieur du volume d'influence
V_s	Volume sensible (cylindre dont l'axe est suivant la direction d'irradiation)
L_s	Longueur du volume sensible
σ_s	Surface du volume sensible
$(^{c_k}V)_c$	Volume du cœur de trace dans le volume sensible
$(^{c_k}V)_p$	Volume complémentaire du cœur de trace dans le volume sensible
c_i	Configuration de la cible i
c_k	Configuration de l'impact k
c_K	Configuration des K impacts dans le volume d'influence
c_N	Configuration des N cibles dans le volume sensible
$c_i, c_k z$	Énergie spécifique déposée dans la cible i par l'impact k
$c_k Z$	Énergie spécifique déposée dans le volume sensible par l'impact k

Tableau 2.4 – Principales notations du modèle Nanox. Le volume sensible et le volume d'influence reviennent à une surface sensible et une surface d'influence dans le cas des ions puisque ceux-ci ont une trajectoire rectiligne. Par définition, le volume de pénombre dans le volume sensible $(^{c_k}V)_p$ est égal à $V_s - (^{c_k}V)_c$. Le diamètre du cœur est fixé à $d_c = 100$ nm (les définitions du cœur et de la pénombre d'une trace sont détaillées dans la section 2.3.4).

Par ailleurs, les moyennes sur les différents types de configurations sont notées de la manière suivante :

$$\langle ^{c_a} X \rangle_{c_a} = X \quad (2.22)$$

$$\langle ^{c_a, c_b} X \rangle_{c_a} = \langle ^{c_b} X \rangle \quad (2.23)$$

où X est la quantité moyennée et c_a et c_b les configurations considérées.

2.3.3 Postulats du modèle

Survie cellulaire vs survies aux événements locaux et non locaux

Postulat 1 « Définition des volumes sensibles associés aux événement locaux et non-locaux »

La probabilité de survie cellulaire à une irradiation est caractérisée par l'effet de l'irradiation sur deux volumes sensibles : un volume associé aux événements locaux et un autre volume associé aux événements non-locaux.

Les volumes sensibles associés aux événements locaux et non-locaux sont *a priori* différents.

Postulat 2 « Indépendance des probabilités de survie aux événements locaux et non-locaux »

Les probabilités de survie cellulaire aux événements locaux ($^{c_K}S_L$) et non-locaux ($^{c_K}S_{NL}$) sont indépendantes. La probabilité de survie ^{c_K}S pour une configuration d'impacts (c_K) est donc donnée

par l'expression suivante :

$${}^{c_K}S = {}^{c_K}S_L \times {}^{c_K}S_{NL} \quad (2.24)$$

où K est le nombre d'impacts dans le volume d'influence et c_K correspond à la configuration des K impacts.

Cette probabilité de survie correspond donc à la probabilité de survie moyenne d'une cellule irradiée avec une certaine configuration d'impacts. Une comparaison entre mesure et théorie nécessite bien sûr d'effectuer la moyenne de la probabilité de survie théorique sur l'ensemble des configurations d'une irradiation déposant une dose macroscopique D (cette moyenne est donnée à la fin de cette section : équation 2.39, p. 96).

Survie aux événements locaux

Le modèle Nanox modélise la probabilité de survie cellulaire aux événements locaux à partir de la théorie des cibles. Dans le cadre de cette théorie, le volume sensible contient un certain nombre de cibles (en général micrométriques) dont l'inactivation conduit à la mort cellulaire. Dans le modèle de Katz par exemple, la cellule meurt lorsqu'un certain nombre de cibles sont inactivées (paramètre m). Le modèle Nanox fait une hypothèse différente : il suffit d'une cible inactivée pour qu'une cellule meurt (postulat 3). Par ailleurs, la taille des cibles considérées est suffisamment petite (taille nanométrique) pour classer l'inactivation de ces cibles comme un événement local létal.

Postulat 3 « Définition de la probabilité de survie aux événements locaux »

La probabilité de survie cellulaire aux événements locaux (${}^{c_N, c_K}S_L$) pour des configurations de cibles (c_N) et d'impacts (c_K) données est égale à la probabilité qu'aucune cible ne soit inactivée. La réponse d'une cible i ne dépend que de l'énergie spécifique ${}^{c_i, c_K}z$ qu'elle reçoit.

Ceci implique que les réponses des cibles sont indépendantes. La probabilité de survie cellulaire ${}^{c_N, c_K}S_L$ s'écrit donc de la manière suivante :

$${}^{c_N, c_K}S_L = \prod_{i=1}^N (1 - f({}^{c_i, c_K}z)) \quad (2.25)$$

où N est le nombre de cibles et $f({}^{c_i, c_K}z)$ est la probabilité pour une cible i d'être inactivée par l'énergie spécifique ${}^{c_i, c_K}z$ avec :

$${}^{c_i, c_K}z = \sum_{k=1}^K {}^{c_i, c_k}z \quad (2.26)$$

où ${}^{c_i, c_k}z$ est l'énergie spécifique déposée dans la cible i par l'impact k (dans les configurations c_i et c_k).

Par ailleurs, la probabilité que deux impacts contribuent au dépôt d'énergie dans une cible est négligeable car la taille des cibles est, par définition (dans notre modèle), suffisamment petite. L'équation 2.26 peut donc être approchée par l'expression suivante :

$${}^{c_i, c_K}z \sim {}^{c_i, c_{k_i}}z \quad (2.27)$$

2.3. DÉVELOPPEMENT DU MODÈLE NANOX

où k_i est l'un des K impacts.

En regroupant dans l'équation 2.25 les facteurs par indice d'impact, on obtient l'expression suivante de survie cellulaire ${}^{c_N, c_K} S_L$:

$${}^{c_N, c_K} S_L = \prod_{i=1}^N [1 - f(c_i, c_{k_i} z)] \quad (2.28)$$

$$= \prod_{k=1}^K \prod_{i=1}^N [1 - f(c_i, c_k z)] \quad \text{car} \quad f(0) = 0 \quad \text{13} \quad (2.29)$$

$$= \prod_{k=1}^K {}^{c_N, c_k} S_L \quad (2.30)$$

où ${}^{c_N, c_k} S_L$ est la probabilité de survie cellulaire aux événements locaux induits par l'impact k :

$${}^{c_N, c_k} S_L = \prod_{i=1}^N [1 - f(c_i, c_k z)] \quad (2.31)$$

Nombre d'événements létaux et nombre effectif d'événements létaux

On peut à ce stade définir deux nombres d'événements létaux :

- le nombre moyen ¹⁴ d'événements létaux ${}^{c_i, c_k} n$ dans une cible :

$${}^{c_i, c_k} n = f(c_i, c_k z) \quad (2.32)$$

- le nombre effectif moyen d'événements létaux ${}^{c_i, c_k} n^*$ qui sera utile dans la mise en œuvre du modèle :

$${}^{c_i, c_k} n^* = -\ln(1 - f(c_i, c_k z)) \quad (2.33)$$

Comme les événements létaux sont indépendants (propriété des événements locaux), le nombre effectif d'événements létaux dans le volume sensible est donc :

$${}^{c_N, c_k} n^* = \sum_{i=1}^N {}^{c_i, c_k} n^* \quad (2.34)$$

L'équation 2.30 s'écrit donc :

$${}^{c_N, c_K} S_L = \prod_{k=1}^K \exp(-{}^{c_N, c_k} n^*) = \exp(-{}^{c_N, c_K} n^*) \quad (2.35)$$

13. La probabilité d'inactivation d'une cible avec une énergie spécifique nulle est nulle.

14. La moyenne est effectuée sur l'ensemble des réactions biologiques possibles pour un dépôt d'énergie donné dans le volume sensible.

Définition des sites sensibles

Simplification 1 « Définition des cibles »

Les cibles sont distribuées de manière homogène dans le noyau de la cellule. Elles sont supposées cylindriques, de longueur L_t , de surface σ_t et orientées suivant la direction du rayonnement incident.

Simplification 2 « Identité des volumes sensibles « locaux » et « non-locaux » »

Le volume sensible associé aux événements locaux est choisi identique au volume sensible associé aux événements non-locaux.

Simplification 3 « Identité du volume sensible et du noyau cellulaire »

Le volume sensible est limité à l'espace du noyau cellulaire. Il est modélisé par un cylindre de longueur L_s , de diamètre d_s (et de surface σ_s) et orienté suivant la direction du rayonnement incident.

La figure 2.9 résume les différents éléments d'une cellule du modèle Nanox.

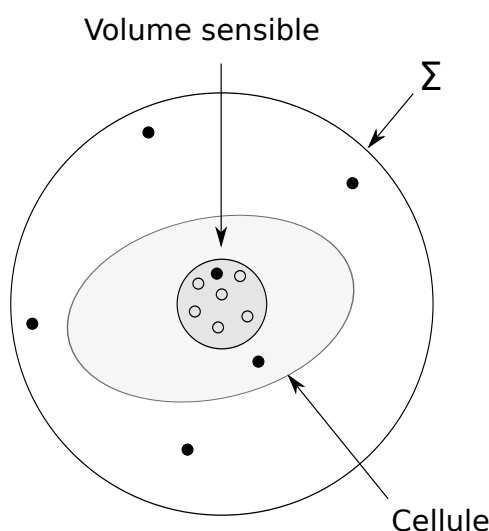


Figure 2.9 – Modélisation d'une cellule dans le modèle Nanox. Les petits cercles ouverts et les petits cercles pleins représentent respectivement les cibles et les impacts (trajectoires de particules ou interactions de photons). Les configurations des N cibles et des K impacts dans la surface d'influence Σ (ou volume d'influence dans le cas des interactions de photons) sont notées respectivement c_N et c_K . La configuration d'un seul impact k est noté c_k .

Survie aux événements globaux

Postulat 4 « Événements non-locaux limités aux événements globaux »

Les événements non-locaux sont supposés correspondre à la classe des événements globaux.

Postulat 5 « Définition de la dose chimique »

La probabilité de survie cellulaire aux événements globaux (S_G) est une fonction de la dose chimique ${}^{c_K}\tilde{Z}$ déposée dans le volume sensible relatif aux événements globaux. Cette dose chimique est proportionnelle¹⁵ à une concentration de radicaux libres déterminée de la manière suivante :

$${}^{c_K}\tilde{Z} = \sum_{k=1}^K {}^{c_k}RCE \times {}^{c_k}Z \quad (2.36)$$

où ${}^{c_k}Z$ est l'énergie spécifique déposée dans le volume sensible par l'impact k et ${}^{c_k}RCE$ est l'efficacité chimique relative, a priori différente pour chaque impact k (caractère stochastique des dépôts d'énergie et des réactions chimiques).

Postulat 6 « Survie à la dose chimique »

La probabilité de survie aux événements globaux S_G est représentée par une forme « linéaire-quadratique » de la dose chimique :

$${}^{c_K}S_G({}^{c_K}\tilde{Z}) = e^{-\alpha_G {}^{c_K}\tilde{Z} - \beta_G {}^{c_K}\tilde{Z}^2} \quad (2.37)$$

où α_G et β_G sont des coefficients à déterminer pour chaque lignée cellulaire.

Les coefficients α_G et β_G sont à déterminer essentiellement à partir de la probabilité de survie cellulaire à une irradiation aux rayons X. Cette forme comporte une composante linéaire en fonction de l'énergie spécifique ${}^{c_k}Z$. La composante linéaire de la probabilité de survie cellulaire contient donc à la fois une contribution des événements locaux et une contribution des événements globaux. On définira ultérieurement le paramètre C_L correspondant à la fraction de cette composante linéaire due aux effets locaux (section 2.3.6 p. 103).

Simplification 4 « Dose chimique représentée par le radical hydroxyle »

La production de radicaux libres est représentée par le rendement de production du radical hydroxyle OH^\bullet dans l'eau. L'efficacité chimique relative considérée est alors définie à partir des rendements radiolytiques G_r de l'irradiation de référence et de la particule considérée ${}^{c_k}G$:

$${}^{c_k}RCE = \frac{{}^{c_k}G}{G_r} \quad (2.38)$$

Ce rendement est fonction du temps T_R qui sépare l'impact et l'observation de la production de radicaux libres. Ce temps doit être ajusté de manière à obtenir une évolution correcte des épaulements des courbes de survie en fonction du TEL.

Survie moyenne totale et paramètres du modèle

Ces postulats définissent complètement la probabilité de survie $S(D)$ pour une irradiation de dose D :

$$S(D) = \sum_{K=1}^{\infty} P(K, D)S(K) \quad (2.39)$$

15. Au facteur G_r près.

où $P(K, D)$ est la probabilité qu'il y ait K impacts dans le volume d'influence pour une dose D et $S(K)$ est la moyenne des probabilités de survie $^{c_N, c_K} S$ sur toutes les configurations c_N et c_K :

$$^{c_N, c_K} S = \exp(-^{c_N, c_K} n^*) \times \exp(-\alpha_G^{c_K} \tilde{Z} - \beta_G^{c_K} \tilde{Z}^2) \quad (2.40)$$

On considère que le nombre de cibles N est le même pour toutes les cellules mais il serait possible également de définir une distribution de probabilité sur le nombre de cibles.

Les paramètres du modèle sont donc les suivants :

- Paramètres des effets locaux
 - la taille (L_t, d_t) et la densité (ρ) de cibles nanométriques,
 - la fonction d'inactivation des cibles f .
- Paramètres des effets globaux
 - les coefficients α_G et β_G de la réponse globale à l'irradiation,
 - le temps T_R qui sépare l'impact et l'observation de la production de radicaux libres (le radical hydroxyle OH^\bullet d'après la simplification 4).

Sur les trois premiers paramètres (α_G, β_G et $\alpha_{r,L}$), deux sont déterminés à partir des courbes expérimentales de survie obtenues avec les rayons X et caractérisées par les coefficients α_r et β_r du modèle linéaire-quadratique. Il n'y a donc qu'un seul paramètre libre sur trois. La densité (ρ) de cibles nanométriques et la fonction d'inactivation des cibles f sont déterminées par les sections efficaces d'inactivation cellulaires mesurées avec des ions aussi variés que possible (en terme de TEL et de charge). Le temps T_R est un paramètre d'ajustement pour reproduire au mieux l'épaulement des courbes de survie.

Si ces paramètres sont connus, on peut donc calculer la probabilité de survie cellulaire aux irradiations par rayons X et par faisceau d'ions à partir d'une bibliothèque de distributions spatiales de points de transfert autour de l'interaction d'un photon ou de la trajectoire de particules (bibliothèque de configuration c_k).

Le calcul nécessite de déterminer l'ensemble des probabilités moyennes de survie $S(K)$ ¹⁶ qui peuvent être obtenues, en principe, de la manière suivante :

- tirer aléatoirement une configuration c_N de N cibles nanométriques dans le volume sensible,
- tirer aléatoirement une configuration c_K de K interactions de photons ou d'impact de particules,
- calculer les probabilités de survie aux événements locaux et globaux à partir des énergies spécifiques déposées dans les cibles nanométriques et le volume sensible; ceci permet de déterminer la probabilité de survie $^{c_N, c_K} S$,
- répéter l'opération de tirage de configurations c_N et c_K pour calculer la probabilité moyenne de survie $S(K)$ avec K impacts dans le volume d'influence.

2.3.4 Approximations

Le tirage aléatoire d'un grand nombre de cibles est en pratique extrêmement coûteux en temps de calcul. Il est donc nécessaire d'effectuer des approximations. Pour éviter de tirer les cibles systématiquement, une idée clé de la formalisation du modèle est de déterminer pour chaque type de rayonnement le nombre effectif d'événements létaux à partir de l'énergie spécifique déposée dans le volume sensible par K impacts :

$$^{c_N, c_k} n^* = ^{c_N, c_k} \alpha^{c_k} Z \quad (2.41)$$

16. On calcule en pratique les probabilités $S(K)$ pour $K \in [K_{min}, K_{max}]$, où $P(K, D)S(K)$ est négligeable $\forall K \notin [K_{min}, K_{max}]$.

L'équation précédente ne présente aucune approximation : on peut toujours définir un coefficient ${}^{c_N, c_k} \alpha$ pour chaque configuration c_N, c_k .

Dans le cas des photons, le nombre d'impacts K est élevé aux doses couramment utilisées en radiothérapie. Le nombre d'événements létaux induits par K interactions de photons dépend donc peu des configurations c_K (et des configurations c_N) et on peut faire *a priori* l'approximation suivante :

Approximation 1 « Coefficient « α » défini pour les rayons X »

Le nombre effectif d'événements létaux induits dans le volume sensible par les rayons X à des doses cliniques est proportionnel à l'énergie spécifique déposée dans le volume sensible :

$$n^* = \alpha_{r,L} Z \quad (2.42)$$

où $\alpha_{r,L}$ est le coefficient de proportionnalité.

En revanche, le nombre d'événements létaux est très sensible à la configuration (c_k) de la trace d'un ion. Si, par exemple, le cœur de trace se trouve dans le volume sensible, le nombre d'événements létaux est *a priori* beaucoup plus élevé que si le cœur de trace est à l'extérieur (puisque la zone de pénombre contribue seule aux dépôts d'énergie dans les cibles nanométriques). L'approche choisie dans le cadre de Nanox est de définir des coefficients $({}^{c_k} \alpha)_c$ et $({}^{c_k} \alpha)_p$ associés respectivement au cœur et à la pénombre de la trace.

Cœur et pénombre d'une trace

Comme nous l'avons déjà mentionné, la partie « cœur » désigne la région cylindrique de forte concentration en points de transfert autour de la trajectoire de l'ion incident. Ce volume est en général entouré d'un volume plus étendu mais moins dense en points de transfert et qui s'étend jusqu'aux points de transfert les plus éloignés de la trajectoire de l'ion : cette partie est appelée « pénombre » (c.f. figure 2.10). Elle est formée par les dépôts d'énergie issus d'électrons δ . La définition exacte de l'extension caractéristique de cœur de trace est très relative. Nous la choisissons de l'ordre de 100 nm. La motivation de ce choix est liée à l'intérêt que l'on peut tirer d'une telle décomposition. Nous souhaitons, en effet, approcher les événements physiques et chimiques produits dans la pénombre par les événements produits par le rayonnement de référence de faible TEL. Autrement dit, le rayon du cœur de trace doit donc être choisi suffisamment grand pour que la densité en événements physiques et chimiques dans la pénombre soit aussi faible que celle produite par des rayonnements de faible TEL. D'un autre côté, cette discrétisation doit être suffisamment fine à l'échelle du volume sensible pour que les effets de bord soient négligeables (cas du cœur de trace à la frontière du volume sensible). Le choix de 100 nm semble un compromis acceptable.

Considérons la trajectoire d'une particule k passant dans la zone d'influence d'un volume sensible. L'énergie ${}^{c_k} E$ déposée dans le volume sensible (V_s) est égale à la somme de la contribution du cœur de trace $({}^{c_k} E)_c$ et de la contribution de la pénombre $({}^{c_k} E)_p$:

$${}^{c_k} E = ({}^{c_k} E)_c + ({}^{c_k} E)_p \quad (2.43)$$

où $({}^{c_k} E)_c = 0$ lorsque la trajectoire de la particule k est en dehors du volume sensible.

On définit le volume $({}^{c_k} V)_c$ comme l'intersection du volume sensible avec le volume du cœur de trace de l'ion k . Le volume complémentaire $V_s - ({}^{c_k} V)_c$ est noté $({}^{c_k} V)_p$. En pratique le diamètre du cœur de trace (fixé à 100 nm) est très petit devant le diamètre du volume sensible (de l'ordre de 10 μm).

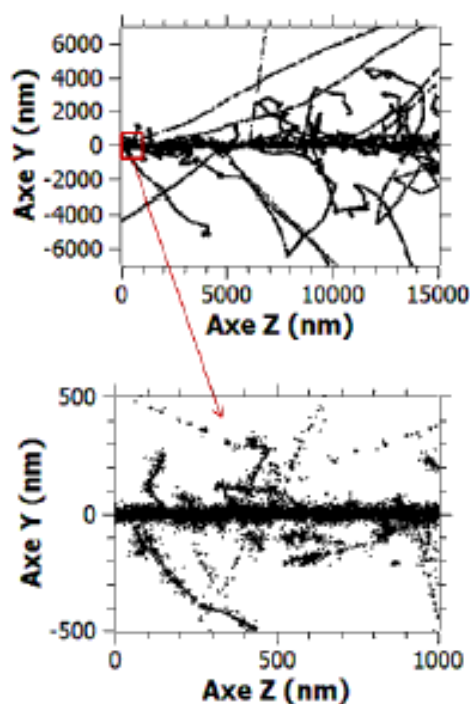


Figure 2.10 – Trace d'un ion argon de 65 MeV/u ($TEL \sim 308 \text{ keV}/\mu\text{m}$). Les points correspondent à des points de transfert d'énergie. La figure du bas est un grossissement sur le cœur de trace (zone encadrée de la figure du haut) [Colliaux, 2009].

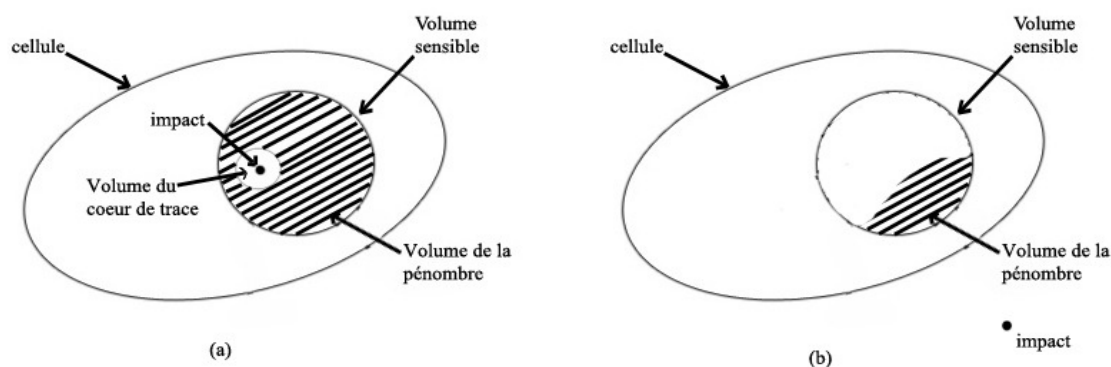


Figure 2.11 – Exemples d'intersections du volume sensible avec le cœur ($(^kV)_c$) et du volume complémentaire $(^kV)_p = V_s - (^kV)_c$. (a) : la particule entre dans le volume sensible. (b) : la particule n'entre pas dans le volume sensible ($(^kV)_c = 0$). Les zones hachurées correspondent aux volumes $(^kV)_p$ (le cœur de trace n'est pas à l'échelle : il est en fait ~ 100 fois plus petit que le diamètre du volume sensible).

Approximations sur la trace

Approximation 2 « Volume de trace constant »

Le volume de la trace est considéré comme constant.

On a donc :

$$({}^{c_k}V)_c \sim V_c = L_s \times \pi(d_c/2)^2, \text{ et} \quad (2.44)$$

$$({}^{c_k}V)_p \sim V_p = V_s - V_c \quad (2.45)$$

Le volume sensible est en effet supposé être de forme cylindrique et le diamètre de la trace est petit devant celui du volume sensible.

L'énergie spécifique ${}^{c_k}Z$ déposée dans le volume sensible est :

$${}^{c_k}Z = \frac{V_c}{V_c + V_p} \times ({}^{c_k}Z)_c + \frac{V_p}{V_c + V_p} \times ({}^{c_k}Z)_p \quad (2.46)$$

où :

$$({}^{c_k}Z)_c = \frac{({}^{c_k}E)_c}{\rho_W V_c}, \quad ({}^{c_k}Z)_p = \frac{({}^{c_k}E)_p}{\rho_W V_p} \quad (2.47)$$

où ρ_W est la masse volumique de l'eau.

Par ailleurs, on s'intéresse dans le cadre de l'hadronthérapie à des ions de moyenne et haute énergie. Vu la faible épaisseur d'un volume sensible, la probabilité de réaction nucléaire est très faible et la vitesse de l'ion peut être considérée comme constante (en norme et en direction) lors de la traversée du volume.

Approximation 3 « Perte d'énergie négligeable dans une cellule »

À une particule sont associés un type et une énergie considérée comme fixe lors de la traversée d'un volume sensible. Ce couple (type, énergie) d'une particule k est représenté par le symbole t_k .

Événements létaux dans le cœur et dans la pénombre

Approximation 4 « Coefficients α définis pour un type d'ion donné »

Les fluctuations des coefficients $({}^{c_k}\alpha)_c$ et $({}^{c_k}\alpha)_p$ peuvent être considérées comme négligeables d'un ion à l'autre, si bien que :

$$({}^{c_k}\alpha)_c \sim ({}^{t_k}\alpha)_c \quad (2.48)$$

$$({}^{c_k}\alpha)_p \sim ({}^{t_k}\alpha)_p \quad (2.49)$$

où $({}^{t_k}\alpha)_c$ et $({}^{t_k}\alpha)_p$ correspondent à la moyenne des coefficients $({}^{c_k}\alpha)_c$ et $({}^{c_k}\alpha)_p$ calculés sur un grand nombre de particules (t_k symbolise le type de particule considéré).

Cette approximation est *a priori* valide car :

- la densité d'ionisations et d'excitations est très élevée dans le cœur de trace,
- le volume de pénombre (V_p) dans le volume sensible est en général de taille micrométrique,
- la densité de cible est supposée relativement importante.

On s'attend donc à ce que la statistique de dépôt d'énergie dans les cibles soit élevée et que les fluctuations des coefficients $(^k\alpha)_c$ et $(^k\alpha)_p$ soient faibles pour les ions de haut TEL. Ces fluctuations sont probablement plus importantes avec des ions de faible TEL mais elles pourraient être compensées par le nombre relativement élevé de particules de faible TEL nécessaires aux doses cliniques (on appliquerait alors le même type d'approximation que celle appliquée aux rayons X : approximation 1 p. 97).

Par ailleurs, il serait possible de modéliser les fluctuations par une distribution (gaussienne, par exemple) et d'intégrer cette distribution dans le calcul de la probabilité de survie moyenne.

Approximation 5 « Coefficient α_p confondu avec celui du rayonnement de référence »
 Le coefficient $(^k\alpha)_p$ est indépendant du type d'ion et il peut être approché par la valeur $\alpha_{r,L}$ de ce coefficient obtenue avec le rayonnement de référence :

$$(^k\alpha)_p = \alpha_{r,L} \quad (2.50)$$

En effet, une zone irradiée par des rayons X et une zone de pénombre d'une trace d'ion présentent des spectres nanométriques très similaires : dans les deux cas, l'énergie déposée provient d'électrons δ [Beuve et al., 2008].

Approximation 6 « Énergie spécifique $(Z)_c$ définie pour un type d'ion donné »
 Les fluctuations de l'énergie spécifique $^k(Z)_c$ d'une configuration c_k à une autre peuvent être négligées si bien que :

$$^k(Z)_c \sim ^k(Z)_p \quad (2.51)$$

En effet, dans le cas d'une irradiation suivant l'axe du cylindre représentant le volume sensible, le dépôt d'énergie dans le cœur de trace ne dépend pas de la position de l'impact de l'ion dans le volume sensible et les fluctuations d'un ion à l'autre sont de l'ordre de 10%.

Le nombre effectif d'événements létaux s'exprime donc finalement de la manière suivante :

$$^k n^* = (^k\alpha)_c \frac{V_c}{V_s} (^k Z)_c + \alpha_{r,L} \frac{V_p}{V_s} (^k Z)_p \quad (2.52)$$

Événements globaux

L'énergie spécifique chimique peut être calculée à partir des énergies spécifiques déposées dans le cœur et la pénombre de trace (équation similaire à l'équation 2.46) :

$$^k \tilde{Z} = \frac{^k G}{G_r} ^k Z = \frac{V_c}{V_c + V_p} \times (^k \tilde{Z})_c + \frac{V_p}{V_c + V_p} \times (^k \tilde{Z})_p \quad (2.53)$$

avec

$$(^k \tilde{Z})_c = \frac{(^k G)_c}{G_r} \times (^k Z)_c \quad (2.54)$$

et

$$(^k \tilde{Z})_p = \frac{(^k G)_p}{G_r} \times (^k Z)_p \quad (2.55)$$

Approximation 7 « Rendements chimiques définis pour un type d'ion donné »
 Les rendements $^k G$, $(^k G)_c$ et $(^k G)_p$ sont approchés par leurs valeurs moyennes $(^k G, ^k G_c$ et $^k G_p)$ calculées sur un grand nombre de particules.

Approximation 8 « Rendements chimiques dans la pénombre »

Le rendement de pénombre ${}^{t_k}G_p$ est approché par le rendement G_r du rayonnement de référence.

En pratique, on détermine le rendement chimique total ${}^{t_k}G$ (par simulation Monte Carlo) et on en déduit le rendement de cœur avec l'expression suivante (déduite de l'équation 2.53 et de l'approximation 8) :

$${}^{t_k}G_c = {}^{t_k}G \times \frac{{}^{t_k}E}{({}^{t_k}E)_c} + G_r \times \left(1 - \frac{{}^{t_k}E}{({}^{t_k}E)_c}\right) \quad (2.56)$$

2.3.5 Survie à une irradiation aux ions

La probabilité de survie $S(D)$ à une irradiation d'ions (de même nature et monoénergétiques) correspond à la moyenne des survies cellulaires sur l'ensemble des configurations possibles pour une dose macroscopique D . Les cellules sont disposées en une mono couche perpendiculaire au faisceau.

Une manière relativement pratique d'exprimer cette moyenne est de considérer une cellule et de définir les configurations d'irradiation en fonction de :

- K_{in} : nombre de particules incidentes entrant dans le volume sensible de la cellule,
- K_{out} : nombre de particules incidentes entrant dans la surface d'influence de la cellule mais restant en dehors du volume sensible.

K_{in} et K_{out} dépendent de la surface d'influence Σ , de la section efficace géométrique σ_s du volume sensible et de la dose D .

Par définition :

$$K_{in} + K_{out} = K \quad (2.57)$$

Par ailleurs, dans le cas d'une irradiation avec des ions, nous supposons que :

- l'énergie des ions est suffisante pour qu'ils ne s'arrêtent pas dans le volume sensible,
- les volumes sensibles sont tous orientés suivant la direction des particules incidentes (simplification 3).

La probabilité d'occurrence $\sigma_s P_{\Sigma,D}(K_{in}, K_{out})$ d'une configuration est donnée par l'expression suivante :

$$\sigma_s P_{\Sigma,D}(K_{in}, K_{out}) = \frac{\overline{K_{in}}^{K_{in}}}{K_{in}!} \times \exp(-\overline{K_{in}}) \times \frac{\overline{K_{out}}^{K_{out}}}{K_{out}!} \times \exp(-\overline{K_{out}}) \quad (2.58)$$

avec :

$$\overline{K_{in}} = \frac{D\rho_W}{a \times TEL} \times \sigma_s \quad (2.59)$$

$$\overline{K_{out}} = \frac{D\rho_W}{a \times TEL} \times (\Sigma - \sigma_s) \quad (2.60)$$

où a est une constante de conversion d'unité égale à $1,6 \times 10^{-4}$ avec la dose D en Gy, le TEL en eV/ μm et les surfaces σ_s et Σ en μm^2 .

$$S(D) = \sum_{K_{in}=0}^{\infty} \sum_{K_{out}=0}^{\infty} \sigma_s P_{\Sigma,D}(K_{in}, K_{out}) \times S(K_{in}, K_{out}) \quad (2.61)$$

Soit $\left(\frac{\partial^2 P}{\partial {}^{cK_{in}}Z_c \times \partial {}^{cK_{in}}Z_p}\right)$ la densité de probabilité que le volume sensible reçoive respectivement une énergie spécifique de cœur ${}^{cK_{in}}(Z)_c$ et de pénombre ${}^{cK_{in}}(Z)_p$ sachant que les K_{in} particules incidentes sont entrées dans le volume sensible.

Soit $\left(\frac{\partial P}{\partial {}^{cK_{out}}Z_p}\right)$ la densité de probabilité que le volume sensible reçoive une énergie spécifique ${}^{cK_{out}}Z_p$ sachant que les K_{out} particules incidentes sont entrées dans la surface d'influence tout en restant en dehors du volume sensible.

La probabilité de survie moyenne $S(K_{in}, K_{out})$ s'exprime alors de la manière suivante dans le cas des ions :

$$S(K_{in}, K_{out}) = \int_0^\infty \int_0^\infty \int_0^\infty \exp(-{}^{cK_{in}, cK_{out}}\eta^*) \times \exp(-\alpha_G {}^{cK_{in}, cK_{out}}\tilde{Z} - \beta_G {}^{cK_{in}, cK_{out}}\tilde{Z}^2) \times \left(\frac{\partial P}{\partial {}^{cK_{out}}Z_p}\right) \left(\frac{\partial^2 P}{\partial {}^{cK_{in}}Z_c \times \partial {}^{cK_{in}}Z_p}\right) \times d({}^{cK_{in}}Z)_c d({}^{cK_{in}}Z)_p d({}^{cK_{out}}Z)_p \quad (2.62)$$

avec :

$${}^{cK_{in}, cK_{out}}\eta^* = ({}^{t_k}\alpha)_c \frac{V_c}{V_s} \times K_{in} \times ({}^{t_k}Z)_c + \alpha_{r,L} \frac{V_p}{V_s} \times ({}^{cK_{in}, cK_{out}}Z)_p \quad (2.63)$$

$${}^{cK_{in}, cK_{out}}\tilde{Z} = \frac{({}^{t_k}G)_c}{G_r} \frac{V_c}{V_s} \times K_{in} \times ({}^{t_k}Z)_c + \frac{V_p}{V_s} \times ({}^{cK_{in}, cK_{out}}Z)_p \quad (2.64)$$

et

$$({}^{cK_{in}}Z)_c = \sum_{k_{in}=1}^{K_{in}} ({}^{c k_{in}}Z)_c \quad (2.65)$$

$$({}^{cK_{in}}Z)_p = \sum_{k_{in}=1}^{K_{in}} ({}^{c k_{in}}Z)_p \quad (2.66)$$

$$({}^{cK_{out}}Z)_p = \sum_{k_{out}=1}^{K_{out}} ({}^{c k_{out}}Z)_p \quad (2.67)$$

$$({}^{cK_{in}, cK_{out}}Z)_p = ({}^{cK_{in}}Z)_p + ({}^{cK_{out}}Z)_p \quad (2.68)$$

En pratique, les distributions de probabilité sont obtenues à partir des distributions de probabilité par particule incidente $\left(\frac{\partial P}{\partial {}^{c k_{out}}Z_p}\right)$ et $\left(\frac{\partial^2 P}{\partial {}^{c k_{in}}Z_c \times \partial {}^{c k_{in}}Z_p}\right)$:

$$\left(\frac{\partial P}{\partial {}^{cK_{out}}Z_p}\right) = \int_0^\infty \dots \int_0^\infty \delta \left({}^{cK_{out}}Z_p - \sum_{k_{out}=1}^{K_{out}} ({}^{c k_{out}}Z)_p \right) \prod_{k_{out}=1}^{K_{out}} {}^{c k_{out}} \left(\frac{\partial P}{\partial {}^{c k_{out}}Z_p} \right) d {}^{c k_{out}}Z_p \quad (2.69)$$

$$\left(\frac{\partial^2 P}{\partial^{c_{K_{in}}} Z_c \times \partial^{c_{K_{in}}} Z_p} \right) = \int_0^\infty \dots \int_0^\infty \delta \left(c_{K_{in}} Z_c - \sum_{k_{in}=1}^{K_{in}} (c_{k_{in}} Z)_c \right) \delta \left(c_{K_{in}} Z_p - \sum_{k_{in}=1}^{K_{in}} (c_{k_{in}} Z)_p \right) \prod_{k_{in}=1}^{K_{in}} c_{k_{in}} \left(\frac{\partial P}{\partial^{c_{k_{in}}} Z_c \times \partial^{c_{k_{in}}} Z_p} \right) d^{c_{k_{in}}} Z_c \times d^{c_{k_{in}}} Z_p \quad (2.70)$$

Dans le cas des rayons X, la probabilité de survie cellulaire s'exprime de manière plus simple :

$$S_X(D) = \sum_{K=1}^{\infty} P_X(K, D) \times S_X(K) \quad (2.71)$$

où $P_X(K, D)$ est la probabilité qu'il y ait K interactions de photons dans le volume d'influence et $S_X(K)$ est la survie moyenne sur l'ensemble des configurations c_K :

$$S_X(K) = \exp(-(\alpha_{r,L} + \alpha_G)^{c_K} Z - \beta_G^{c_K} Z^2) \quad (2.72)$$

$$= \exp \left(-\frac{\alpha_{r,L}}{C_L} c_K Z - \beta_G^{c_K} Z^2 \right) \quad (2.73)$$

où C_L est la contribution des effets locaux à la composante linéaire de la survie aux rayons X :

$$C_L = \frac{\alpha_{r,L}}{\alpha_{r,L} + \alpha_G} \quad (2.74)$$

2.3.6 Mise en œuvre du modèle

L'approximation 1 (p. 97) introduit un paramètre supplémentaire dans le modèle, le coefficient $\alpha_{r,L}$ ou, ce qui revient au même, le paramètre C_L . On a donc la liste de paramètres suivante :

- Paramètres des effets locaux
 - la taille (L_t , d_t) et la densité (ρ) de cibles nanométriques,
 - la fonction d'inactivation des cibles f .
- Paramètres des effets globaux
 - le coefficient C_L (fraction de la composante linéaire de la survie aux rayons X qui est due aux effets locaux),
 - les coefficients α_G et β_G de la réponse globale à l'irradiation,
 - le temps T_R qui sépare l'impact et l'observation de la production de radicaux libres (le radical hydroxyle OH^\bullet d'après la simplification 4).

La question de la détermination des paramètres expérimentaux α_r et β_r est un point délicat qui dépasse le cadre de ce manuscrit. On peut néanmoins avoir une idée des incertitudes associées à ces données expérimentales dans la section 2.4.2.

Cette section a pour but essentiellement de :

- discuter du choix de la taille des cibles,
- donner le lien entre la réponse « nano et micro » de la cellule (coefficients $\alpha_{r,L}$, α_G et β_G) et la réponse « macroscopique » (coefficients α_r et β_r),
- expliciter l'ajustement des paramètres libres (C_L , f , ρ et T_R).

Taille et densité de cible

Pour les mêmes raisons décrites en introduction de la section 2.41, p. 97, nous avons choisi des cibles d'une taille de 10 nm, c'est-à-dire que $L_t = d_t = 10$ nm. Ce choix provenait de l'hypothèse

que les événements létaux correspondent typiquement à des cassures double-brin de l'ADN dont l'extension est de ~ 20 paires de bases (« paquets » de base). On a donc de l'ordre de 10^8 « paquets » de base dans le noyau.

Comme le diamètre d'un noyau cellulaire est de l'ordre de $10\ \mu\text{m}$ (le diamètre moyen des noyaux des cellules V79 est de $9,78\ \mu\text{m}$, ce qui correspond à une section efficace géométrique de $75\ \mu\text{m}^2$ [Weyrather et al., 1999]), on a un nombre maximal de cibles dans le noyau de l'ordre de $10^8 - 10^9$. Si l'on considère que l'ensemble de l'ADN est susceptible de conduire à des événements létaux, on peut voir le volume sensible comme un ensemble continu de cibles nanométriques. Ces considérations sont évidemment à prendre avec beaucoup de précautions mais elles semblent cependant indiquer que la densité de cibles est importante. Ceci tend à justifier les approximations qui supposent des coefficients α constants pour les rayons X, le cœur et la pénombre des traces. Ces approximations ont été en partie vérifiées par des calculs Monte Carlo mais leur validation complète est en cours.

Réponse globale à l'irradiation

Le but est de déterminer le lien entre les coefficients α_G et β_G de la réponse globale à l'irradiation et les coefficients α_r et β_r associés à l'irradiation par rayons X.

Dans le cas d'une irradiation par rayons X, l'égalité entre l'équation 2.71 et le modèle linéaire-quadratique donne :

$$S(D) = \langle \exp(-(\alpha_{r,L} + \alpha_G)^{c_K} Z - \beta_G^{c_K} Z^2) \rangle_{c_K} = C_{norm} \times \exp(-\alpha_r D - \beta_r D^2) \quad (2.75)$$

où C_{norm} est un coefficient de normalisation.

Par hypothèse, la probabilité de survie à l'échelle microscopique est linéaire-quadratique comme à l'échelle macroscopique. On définit alors les coefficients suivants :

- les coefficients α'_r et β'_r de cette survie à l'échelle microscopique dans le cas de l'irradiation par rayons X :

$$\beta'_r = \beta_G \quad (2.76)$$

$$\alpha'_r = \alpha_{r,L} + \alpha_G = \frac{\alpha_{r,L}}{C_L} \quad (2.77)$$

- le coefficient C_L correspondant à la fraction de la composante linéaire de la probabilité de survie à l'échelle microscopique due aux effets locaux de l'irradiation par rayons X.

Le paramètre C_L devra à l'avenir être optimisé afin de reproduire au mieux l'ensemble des courbes de survie obtenues pour une lignée cellulaire donnée. Pour le moment, ce paramètre est fixé à 1, c'est-à-dire que $\alpha_G = 0$. Ce choix présente l'avantage de séparer complètement l'ajustement des effets locaux et globaux.

Approximation 9 « Modélisation des distributions de dépôts d'énergie à l'échelle microscopique par une gaussienne dans le cas d'une irradiation avec des photons. »

Dans le cas d'une irradiation avec des photons, les distributions de dépôts d'énergie à l'échelle microscopique sont modélisées par une gaussienne d'écart-type σ_Z :

$$\left(\frac{dP}{dZ} \right)_{Gauss} = \frac{1}{\sigma_Z \sqrt{2\pi}} \exp \left(-\frac{(Z - \langle Z \rangle)^2}{2\sigma_Z^2} \right) \quad (2.78)$$

$$\text{avec } \langle Z \rangle = \eta D \quad (2.79)$$

où η est le rapport entre la dose déposée D^* (sous forme d'ionisations, d'excitations atomiques ou d'attachement d'électron aqueux) et la dose D absorbée par la cible (cf. page 86). En effet, pour des cibles de plusieurs microns de rayon, la distribution d'énergie spécifique est proche d'une gaussienne avec un écart-type inférieur à 5% pour des doses cliniques.

On montre alors que les coefficients α'_r et β'_r sont déterminés à partir des coefficients α_r et β_r de la probabilité de survie aux rayons X de la manière suivante :

$$\beta'_r = \frac{\beta_r}{\eta - 2\beta_r\sigma_Z^2} \quad (2.80)$$

$$\alpha'_r = \frac{1 + 2\beta'_r\sigma_Z^2}{\eta^2} \alpha_r \quad (2.81)$$

Par ailleurs, le coefficient de normalisation C_{norm} est donné par l'expression suivante :

$$C_{norm} = \frac{\exp\left(\frac{\sigma_Z^2 \alpha'_r}{2 \times (1 + 2\beta'_r \sigma_Z^2)}\right)}{\sqrt{1 + 2\beta'_r \sigma_Z^2}} \quad (2.82)$$

On a :

$$C_{norm} \sim 1 \quad \text{pour} \quad \sigma_Z \ll \langle Z \rangle \quad (2.83)$$

Comme α_G est pour le moment considéré comme nul, on obtient finalement $\alpha_{r,L} = \alpha'_r$ et $\beta_G = \beta'_r$.

Réponse locale à l'irradiation

Si $C_L = 1$ ($\alpha_G = 0$), les ajustements des effets locaux et globaux sont complètement découplés. On peut donc :

- déterminer tout d'abord la fonction f d'inactivation et le nombre de cibles N (effets locaux) à partir des sections efficaces d'inactivation cellulaire expérimentales,
- ajuster ensuite le temps T_R d'estimation des rendements radiolytiques (effets globaux) de manière à reproduire les courbes de survie avec leur épaulement.

2.4 Résultats

2.4.1 Distributions d'énergies spécifiques

La figure 2.12 présente les distributions de probabilité d'énergies spécifiques déposées dans des cibles nanométriques touchées et situées dans le cœur de trace d'ions carbone de 4 MeV/u à 77 MeV/u. Ces distributions sont normalisées à la dose moyenne déposée dans les cibles. Elles sont similaires à la partie « haute » énergie des distributions de la figure 2.7 (page 85) : les cibles sont en effet très proches (des cubes de 10 nm de côté et des cylindres de 10 nm de longueur et de diamètre). La principale différence est que la figure 2.12 a été obtenue avec des cibles dans le cœur de trace qui reçoivent, le plus souvent, plusieurs transferts d'énergie, ce qui conduit à des énergies spécifiques supérieures à quelques 10^2 Gy. La figure 2.7 a, quant à elle, été obtenue avec des cibles disposées aléatoirement dans le volume d'irradiation : dans leur grande majorité, les cibles dans la pénombre reçoivent au plus un transfert d'énergie et les énergies spécifiques correspondantes sont relativement faibles. À noter que les ions carbone se distinguent avec une composante d'énergies spécifiques autour de 10^5 Gy correspondant à la très forte densité d'ionisations et d'excitations de ces ions de haut TEL.

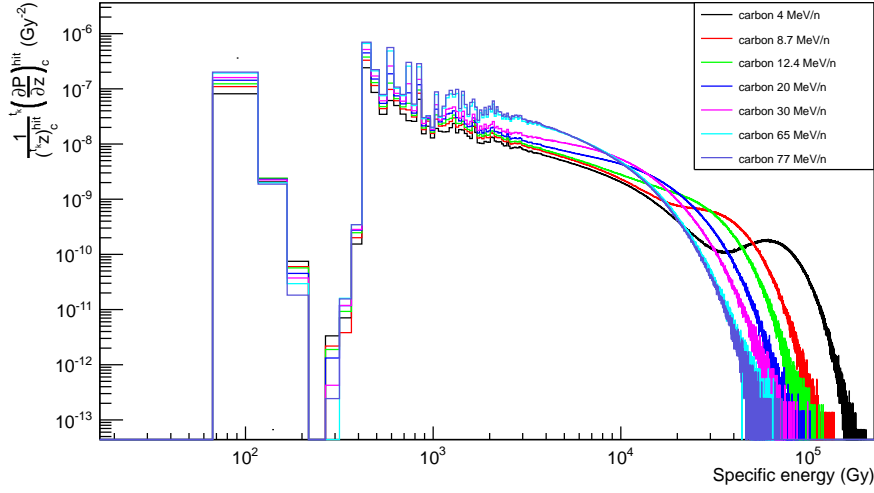


Figure 2.12 – Distributions de probabilité d'énergies spécifiques $\frac{1}{\langle t_k z_c \rangle_{hit}} \left(\frac{\partial P}{\partial z} \right)_c$ déposées dans des cibles nanométriques touchées (cylindres de 10 nm de rayon et de longueur) et situées dans le cœur de trace d'ions carbone de 4 MeV/u à 77 MeV/u.

La figure 2.13 présente les distributions de probabilité d'énergies spécifiques $\left(\frac{\partial P}{\partial Z} \right)_p$ et $\left(\frac{\partial P}{\partial Z} \right)_c$ déposées dans des cibles de micrométriques (cylindres de 4, 89 μm de rayon¹⁷ et 1 μm de longueur) traversées par le cœur de trace d'ions carbone de 4 MeV/u à 77 MeV/u. Comme attendu, les distributions d'énergie spécifique se décalent vers les faibles valeurs à mesure que le volume cible considéré augmente :

- la distribution des énergies spécifiques Z_c est décalée de deux ordres de grandeur par rapport aux distributions d'énergie z_c dans les cibles nanométriques,
- la distribution des énergies spécifiques Z_p est décalée de quatre ordres de grandeur par rapport aux distributions de Z_c .

On voit clairement l'influence du TEL sur les deux types de distributions :

- distribution Z_p : les distributions sont larges avec une composante « haute » énergie (autour de 10^{-1} Gy) d'autant plus importante que le TEL est élevé ;
- distribution Z_c : les ions déposent tous à peu près la même quantité d'énergie dans le cœur de trace ($\sim TEL \times L_s$ avec $L_s = 1 \mu\text{m}$), ce qui conduit à un pic à « haute » énergie qui représente $\sim 90\%$ des distributions. Le reste des distributions correspond aux traces qui ne sont pas complètement dans le cœur de trace¹⁸.

17. Ce rayon correspond à celui des noyaux de la lignée cellulaire V79.

18. Une trace est considérée dans le volume sensible lorsque son centre est contenu dans le volume sensible.

2.4. RÉSULTATS

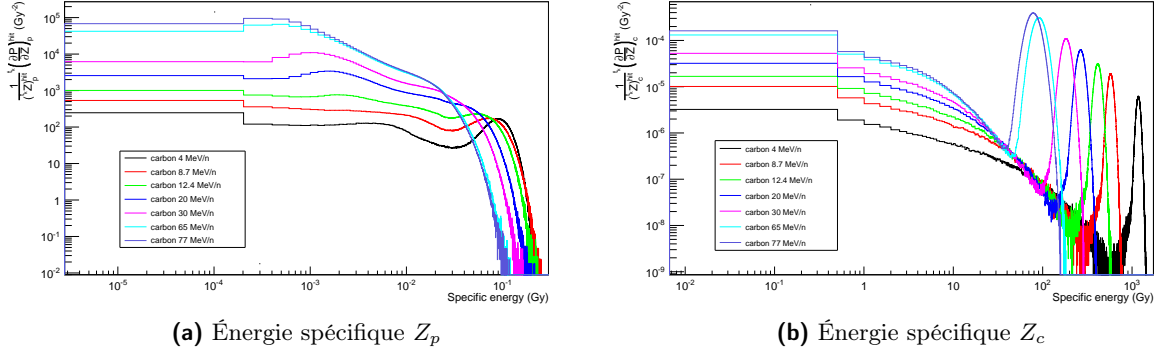


Figure 2.13 – Distributions de probabilité d'énergie spécifique $\frac{1}{\langle t_k Z_p \rangle_{hit}} \left(\frac{\partial P}{\partial Z} \right)_p$ et $\frac{1}{\langle t_k Z_c \rangle_{hit}} \left(\frac{\partial P}{\partial Z} \right)_c$ déposées dans les cibles micrométriques touchées (cylindres de 4, 89 μm de rayon et 1 μm de longueur) traversées par le cœur de trace d'ions carbone de 4 MeV/u et 77 MeV/u.

2.4.2 Prédictions du modèle dans le cas de la lignée V79

Évaluation des sections efficaces expérimentales

Les sections efficaces d'inactivation cellulaire correspondent expérimentalement à la pente à l'origine des courbes de survie (à un facteur près). On a en effet par définition :

$$\lim_{D \rightarrow 0} S(D) = e^{-\alpha D} = e^{-\sigma F} \quad (2.84)$$

où F est la fluence (en particules cm^{-2}).

On a donc :

$$\sigma = C_{TEL\sigma} \times \alpha \times TEL \quad (2.85)$$

avec $C_{TEL\sigma} = 0,1602 \text{ Gy keV}^{-1} \mu\text{m}^3$.

La lignée cellulaire V79 est constituée de fibroblastes de poumon de hamster chinois. Elle présente l'avantage d'être facile à cultiver et d'avoir fait l'objet d'un grand nombre de mesures : il existe donc beaucoup de données expérimentales sur la probabilité de survie cellulaire et les sections efficaces d'inactivation. Les sections efficaces d'inactivation sont représentées avec des symboles ouverts sur la figure 2.14. On constate une dispersion importante de ces sections efficaces : le désaccord entre deux valeurs mesurées avec des ions identiques et de même TEL peut atteindre un facteur 2. Les mesures de probabilités de survie cellulaire sont, en effet, très sensibles aux protocoles expérimentaux. Les sections efficaces qui correspondent, à un facteur près, à la pente à l'origine des courbes de survie, dépendent en plus de l'ajustement du modèle linéaire-quadratique.

Ce genre de dispersion rend difficile l'optimisation d'un modèle de prédiction. Nous avons donc choisi de définir 21 sections efficaces « évaluées » qui correspondent aux valeurs qui nous ont semblé représentatives des données expérimentales sur l'ensemble du domaine de TEL considéré. Elles sont représentées sur la figure 2.14 avec des symboles pleins en fonction du TEL pour cette

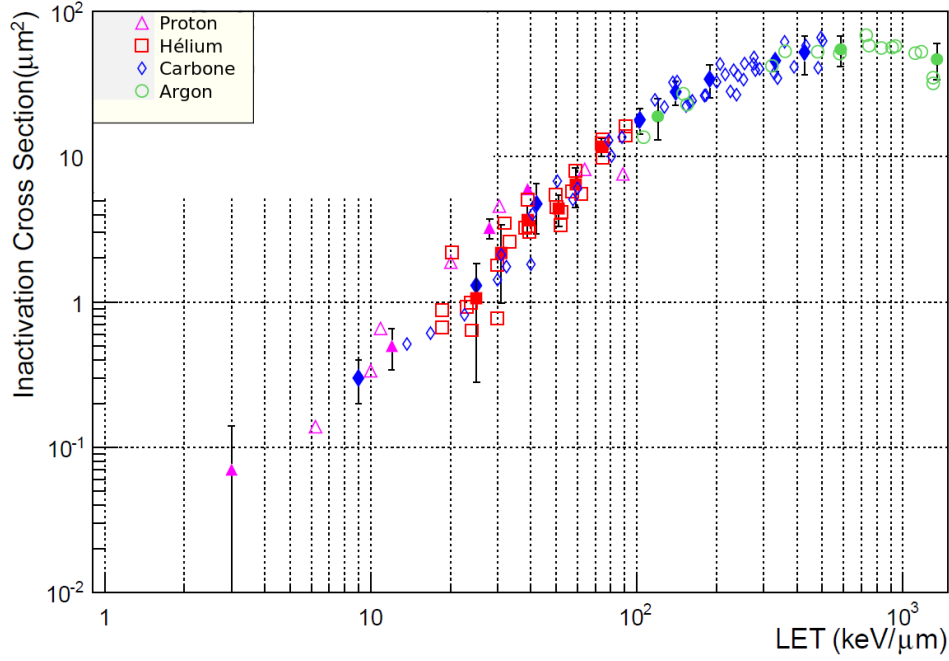


Figure 2.14 – Sections efficaces d’inactivation cellulaire mesurées (symboles ouverts) et évaluées (symboles pleins) en fonction du TEL pour la lignée V79 [Cox et al., 1977, Wulf et al., 1985, Perris et al., 1986, Folkard et al., 1996, Weyrather et al., 1999, Furusawa et al., 2000, Belloni et al., 2002, Belli et al., 2008].

lignée. Les barres d’erreur correspondent à une estimation de la dispersion des données mesurées.

Enfin, la section efficace d’inactivation aux rayons X a été obtenue à partir des données en calculant une moyenne de données dont les plus récentes sont les suivantes : [Furusawa et al., 2002, Zhou et al., 2006, Hirayama et al., 2009] (non représentée sur la figure 2.14). Comme nous avons choisi pour le moment les rayons X comme rayonnement de référence, cette section efficace est particulièrement importante à reproduire par le modèle Nanox.

Construction d’une fonction d’inactivation

Fonctions considérées On peut définir explicitement la fonction d’inactivation f ou utiliser plutôt la fonction d’inactivation « effective » F dont la moyenne pondérée par les distributions d’énergie spécifique correspond aux nombres effectifs moyens d’événements létaux :

$$F(z) = -N \ln(1 - f(z)) \quad (2.86)$$

Trois types de fonctions d’inactivation f ont été étudiés :

1. une fonction f de type « linéaire-quadratique » qui conduit à la fonction effective F_{LQ} :

$$F_{LQ} = N \left(\frac{z}{z_a} + \left(\frac{z}{z_b} \right)^2 \right) \quad (2.87)$$

avec z_a et z_b les paramètres libres de la fonction.

2. une fonction f de type « théorie des cibles » ou « Katz » qui conduit à une fonction effective F_K :

$$F_K = N \ln \left(1 - \left(1 - \exp \left(-\frac{z}{z_a} \right) \right)^m \right) \quad (2.88)$$

avec z_a et m les paramètres libres de la fonction.

3. une fonction F_{FAPM} décomposée sur une base de fonctions F^j affines par morceaux (fonction F_{FAPM}). Soit n_F , le nombre d'intervalles (et donc de fonctions) sur lesquels la fonction F est décomposée. Les intervalles sont notés $[z_j; z_{j+1}]$ avec $j = 0 \dots n_F$.

$$F^j = \begin{cases} 0 & \text{si } z \leq z_j \\ p \times (z - z_j) & \text{si } z_j \leq z \leq z_{j+1} \\ 1 & \text{si } z \geq z_{j+1} \end{cases} \quad (2.89)$$

$$(2.90)$$

$$(2.91)$$

avec $p = 1/(z_{j+1} - z_j)$. Cette fonction contient autant de paramètres libres que de fonctions de base (n_F fonctions).

Les deux premières fonctions ont été étudiées dans le cadre du stage de M2 de Romain Pascal, la dernière dans le cadre de la thèse de Laurie Chollier.

Critère d'optimisation Quelle que soit la fonction considérée, le critère d'optimisation des paramètres consiste à minimiser une fonction χ^2 caractérisant les écarts entre sections efficaces calculées et évaluées.

Les paramètres des deux premières fonctions ont été déterminés à partir des cartes de χ^2 (fonction des différents paramètres). Dans le cas de la décomposition de la fonction F sur une base de fonctions affines, les coefficients ω_j associés à chaque fonction F^j de la base peuvent être déterminés par résolution du système linéaire qui fournit le vecteur ω des coefficients minimisant les écarts entre sections efficaces calculées et évaluées. Il faut néanmoins s'assurer que les coefficients obtenus soient bien positifs car la fonction F doit présenter une croissance monotone comme la fonction d'inactivation f (une diminution de la probabilité d'inactivation des cibles en fonction de l'énergie spécifique reçue n'est pas *a priori* réaliste). Ceci induit une non-linéarité dans le système d'équations qui n'a pas été traitée, par manque de temps, dans le cadre de la thèse de Laurie Chollier. Il a été décidé d'ajuster manuellement les coefficients ω_j obtenus par résolution du système linéaire. La résolution précise du problème vient d'être traitée dans le cadre de la thèse de Micaela Cunha.

Résultats Les sections efficaces obtenues avec les deux premières fonctions ne sont pas satisfaisantes :

- la fonction F_{LQ} conduit à des sections efficaces qui peuvent être inférieures d'un facteur 9 aux sections efficaces évaluées dans le domaine des TEL intermédiaires (de 10 à 100 keV/ μm),
- la fonction F_K fournit de meilleures prédictions mais les sections efficaces prédites sont également nettement inférieures aux sections efficaces évaluées dans le domaine des TEL intermédiaires : l'écart peut atteindre 75%.

En revanche, la fonction F_{FAPM} ajustée manuellement (figure 2.15(a)) conduit à des sections efficaces en bon accord avec les sections efficaces évaluées (figure 2.15(b)) avec un écart moyen de 21% et un écart maximal de 46%. Bien qu'il faille considérer ces résultats avec précaution,

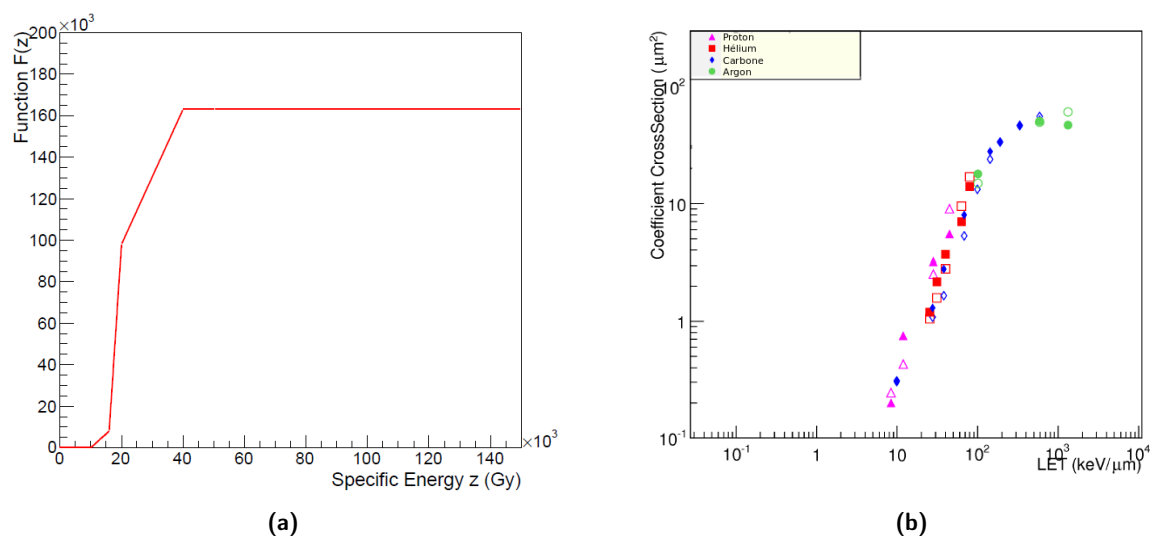


Figure 2.15 – (a) Fonction F décomposée sur une base de fonctions F^j affines par morceaux (fonction F_{FAPM}). (b) Sections efficaces évaluées (symboles pleins) et calculées (symboles ouverts) avec cette fonction [32].

Modèle	Écart moyen (%)	Écart maximum (%)
LEM	22	85
MKM	10	12
Nanox	21	44

Tableau 2.5 – Écarts moyens et maximums entre les sections efficaces expérimentales et calculées par les modèles LEM, MKM (données de [Russo, 2011]) et Nanox pour des ions carbone et la lignée cellulaire V79 [32].

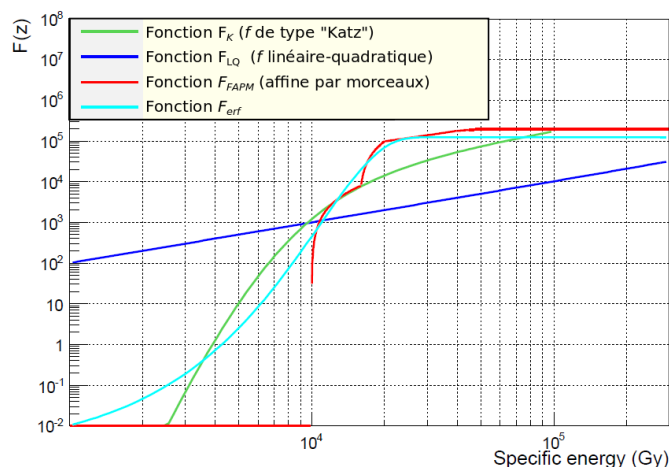


Figure 2.16 – Fonctions d’inactivation effectives (F) étudiées dans le cadre de la thèse de Laurie Chollier. La fonction F_{erf} est un ajustement de la fonction F_{FAPM} par une fonction erreur (erf) [32].

ces premières prédictions des effets locaux semblent tout à fait satisfaisantes, notamment par rapport aux résultats du LEM ou du MKM (tableau 2.5).

Les trois fonctions sont représentées sur la figure 2.16 (sous la forme de la fonction effective $F = -N \ln(1 - f)$).

La forme de la fonction d’inactivation f est particulièrement intéressante : elle présente un seuil à une énergie spécifique de 10^4 Gy ce qui correspond à une dizaine de transferts d’énergie. En effet, le transfert moyen d’énergie lors d’un processus d’interaction est de 20 eV (figure 2.7(b) p. 85), ce qui correspond à une énergie spécifique de 10^3 Gy dans des cibles de 10 nm de rayon. Dans le cadre de la modélisation des effets biologiques en termes d’effets locaux, les cibles d’une cellule V79 semblent donc avoir une certaine radiorésistance qui leur permet de ne pas être activées en deçà d’une dizaine de transferts d’énergie¹⁹. On remarque également que la fonction sature : au-delà de 4×10^4 Gy environ, la probabilité d’inactiver une cible n’augmente plus, ce qui correspond à nos attentes. Pour des raisons de simplicité, une fonction erreur F_{erf} a été ajustée sur la fonction F_{FAPM} pour rendre son utilisation plus simple (courbe cyan sur la figure 2.16).

La comparaison des différentes fonctions effectives permet de mieux comprendre les résultats obtenus. Si l’on prend comme référence la fonction F_{FAPM} , on constate que :

- la fonction F_{LQ} donne beaucoup plus d’importance aux dépôts d’énergie en-dessous du seuil de 10^4 Gy qu’aux dépôts au-delà de ce seuil. C’est pourquoi un ajustement de la fonction qui assure un bon accord pour la section efficace associée aux photons conduit à une sous-estimation des sections efficaces pour les ions (sauf aux très hauts TEL puisque la fonction « linéaire-quadratique » tend vers la fonction F_{FAPM} vers quelques 10^5 Gy).
- la fonction F_K a une pente plus marquée autour du seuil de 10^4 Gy que la fonction « linéaire-quadratique », ce qui explique que ses sections efficaces soient plus proches des sections efficaces évaluées.

Enfin, des courbes de survie ont été calculées avec des rayons X et des ions carbone de TEL très différents (ions carbone de 5, 11 et 70 MeV/u) (figure 2.17). Les événements locaux sont déterminés à partir de la fonction erreur F_{erf} et le paramètre des événements globaux T_R (temps qui sépare l’impact et l’observation de la production du radical hydroxyle) a été fixé arbitrairement à 1 ns, il pourra être ajusté dans l’avenir. L’accord entre les courbes mesurées

19. La lignée V79 est relativement radiorésistante mais elle est cependant plus radiosensible que la lignée SQ20B (cellules provenant de tumeurs humaines de larynx.)

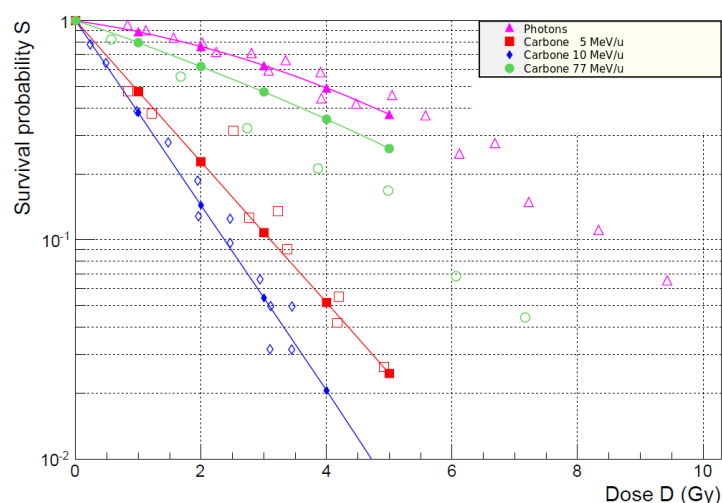


Figure 2.17 – Probabilités de survie cellulaire mesurées (symboles ouverts) et calculées (symboles pleins) par Nanox en fonction de la dose d'irradiation avec des rayons X et des ions carbone de différentes énergies (5, 11 et 70 MeV/u). Les données expérimentales proviennent de [Weyrather et al., 1999] (adapté de [32]).

et calculées est assez satisfaisant sauf dans le cas des ions carbone de 77 MeV/u. Ceci est dû au fait que la section efficace calculée avec la fonction F_{erf} est 30% inférieure à la section efficace mesurée (l'écart entre les sections efficaces mesurée et calculée avec la fonction F_{FAPM} est inférieure à $\sim 5\%$). Il reste donc un travail d'ajustement de la fonction d'inactivation effective. On peut néanmoins observer que le phénomène d'« over-killing » est bien reproduit : pour une dose donnée, la probabilité de survie décroît en fonction du TEL jusqu'à une valeur de TEL à partir de laquelle la survie augmente (la probabilité de survie avec des ions carbone de 5 MeV/u est supérieure à celle obtenue avec des ions carbone de 10 MeV/u). Le nombre de particules envoyées est faible dans le cas de TEL élevés et une petite partie des cellules irradiées reçoivent une dose alors que la section efficace d'inactivation sature.

2.5 Conclusion

La modélisation de la dose biologique est un enjeu majeur de la thérapie par ions carbone. Elle est moins importante en protonthérapie mais l'incertitude sur l'efficacité biologique relative des protons est une source d'incertitude sur le parcours effectif des protons (parcours défini à partir de la dose biologique). L'activité de recherche sur la modélisation de la dose biologique a été initiée à Lyon par Michaël Beuve au début des années 2000. Après une étude globale des modèles microdosimétriques et des modèles de trace, il s'est intéressé plus particulièrement au LEM puis au modèle de Katz. C'est à l'époque de ce travail que nous avons interagi de plus en plus souvent, ce qui nous a conduit, dans un premier temps, à effectuer une étude des spectres d'énergie spécifique à l'échelle nanométrique et microscopique. Cette étude a montré que :

- la probabilité de dépôt d'énergie dans un volume nanométrique est très faible (de l'ordre de 10^{-4}) quel que soit le type d'irradiation (photons ou ions) ;
- la distribution de probabilité de dépôt d'énergie spécifique est très large quel que soit le type d'irradiation : elle s'étend de quelques Gy à 10^5 Gy ;
- les distributions sont très proches pour des énergies spécifiques inférieures à quelques 10^4 Gy ; le pic d'énergie spécifique observé autour de 10^5 Gy dans le cas des ions carbone de 10 MeV/u est dû au cœur de trace,
- le recouvrement des dépôts d'énergie issus de différentes particules ou photons incidents incidents est parfaitement négligeable jusqu'à une échelle de 100 nm. Il est sensible pour des cibles micrométriques.

Cette étude a mis en évidence deux failles majeures dans les hypothèses du LEM :

- l’hypothèse d’homogénéité de la dose déposée par des rayons γ est fautive à l’échelle nanométrique. Cette hypothèse conduit le LEM à mélanger deux échelles d’espace dans la détermination de la probabilité de survie aux ions : l’échelle macroscopique avec la probabilité de survie déterminée à partir de la dose macroscopique et l’échelle microscopique de l’énergie spécifique ;
- les épaulements prédits par le LEM sont un artefact généré par l’utilisation d’une dose radiale pour estimer la distribution de dose autour de la trajectoire des ions.

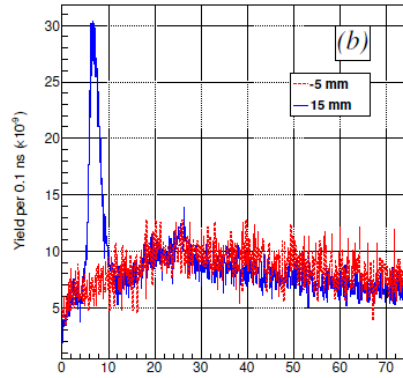
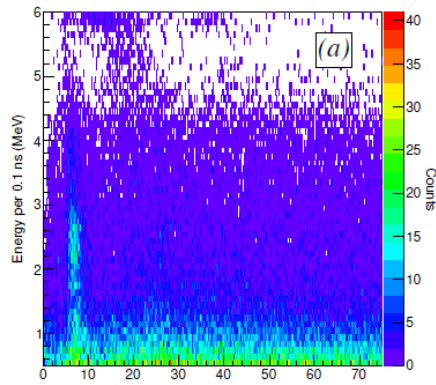
Nous avons ensuite proposé un stage de M2 sur l’analyse du modèle de Katz. La conclusion de ce stage est que le modèle de Katz présente de sérieuses incohérences sur la définition des contributions respectives des modes « ion-kill » et « γ -kill ».

Il aurait été probablement possible de faire évoluer le modèle de Katz, mais nous avons préféré développer un nouveau modèle, en étant libres de définir les postulats. Ce modèle (Nanox) a pour objectif d’être cohérent avec les propriétés des processus physiques et chimiques induits par les rayonnements ionisants (notamment la nature stochastique de l’interaction des rayonnements avec la matière). Il est fondé sur deux types d’effets proposés par Michaël Beuve : les effets locaux et les effets non-locaux (en pratique ces derniers effets sont assimilés à des effets globaux, c’est-à-dire à l’échelle du volume sensible de la cellule). Les effets locaux sont caractérisés par une fonction d’inactivation de cibles nanométriques alors que les effets globaux sont déterminés à partir d’une dose chimique qui dépend des rendements de production de radicaux libres. Par ailleurs, la mise en œuvre du modèle nécessite d’effectuer des approximations qui consistent à calculer le nombre effectif d’événements létaux à partir de l’énergie spécifique déposée dans le volume sensible et de coefficients de proportionnalité caractéristiques des rayonnements. Dans le cas des ions, un coefficient est associé à la fois au cœur (α_c) et à la pénombre (α_p) de la trace et le coefficient α_p est confondu avec le coefficient α_r du rayonnement de référence (les rayons X). Les autres approximations du modèle sont secondaires et pourraient éventuellement être évitées.

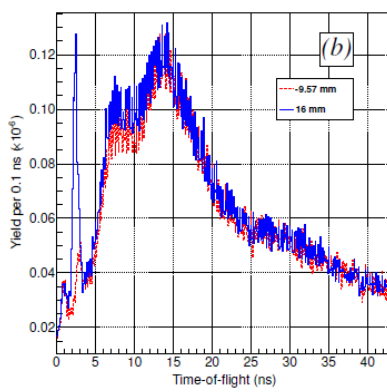
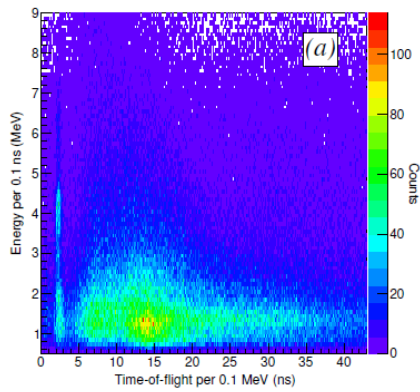
L’application du modèle à la lignée cellulaire V79 montre que la fonction d’inactivation des cibles nanométriques (effets locaux) présente un seuil à une énergie spécifique de 10^4 Gy (environ 10 transferts d’énergie) et une saturation au-delà qui correspond à nos attentes. Une fonction « erreur » a été ajustée sur cette fonction d’inactivation de manière à réduire le nombre de paramètres. Cet ajustement a été effectué manuellement, ce qui n’a pas permis pour l’instant d’obtenir des prédictions de sections efficaces optimales. Les premières courbes de survie cellulaire obtenues avec la même lignée cellulaire sont néanmoins encourageantes.

Le code de Nanox a été complètement repensé dans le cadre de la thèse de Micaela Cunha pour obtenir une structure modulaire qui rendra les évolutions du modèle plus faciles à implémenter. Par ailleurs, l’ensemble du code a été testé. Les approximations du modèle ont été en partie vérifiées par des calculs Monte Carlo mais leur validation complète est en cours.

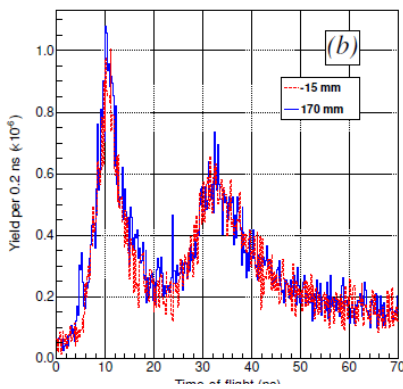
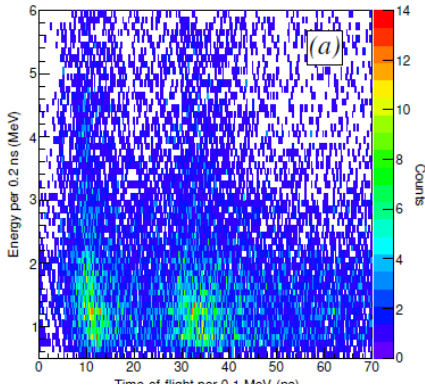
3 Annexe



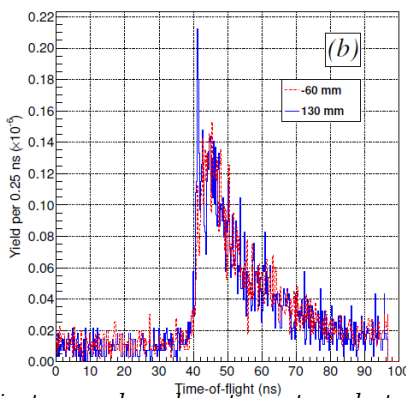
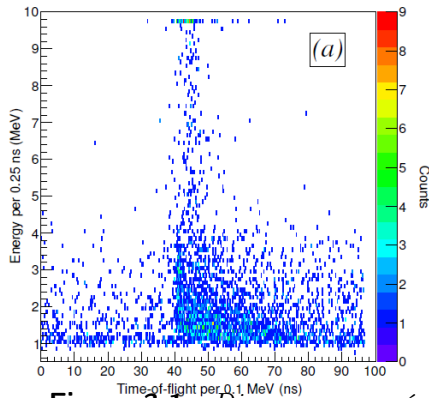
GANIL 2007
 ^{13}C de 73 MeV/u
 $L_{DeCi} = 98$ cm
 $L_{DeCo} = ?$



GANIL 2008
 ^{13}C de 73 MeV/u
 $L_{DeCi} = 98$ cm
 $L_{DeCo} = ?$



GSI 2009
 ^{13}C de 73 MeV/u
 $L_{DeCi} = 98$ cm
 $L_{DeCo} = ?$



HIT 2012
 ^{13}C de 73 MeV/u
 $L_{DeCi} = 98$ cm
 $L_{DeCo} = ?$

Figure 3.1 – Diagrammes « énergie-temps de vol » et spectres de temps de vol obtenus avec des faisceaux d'ions carbone.

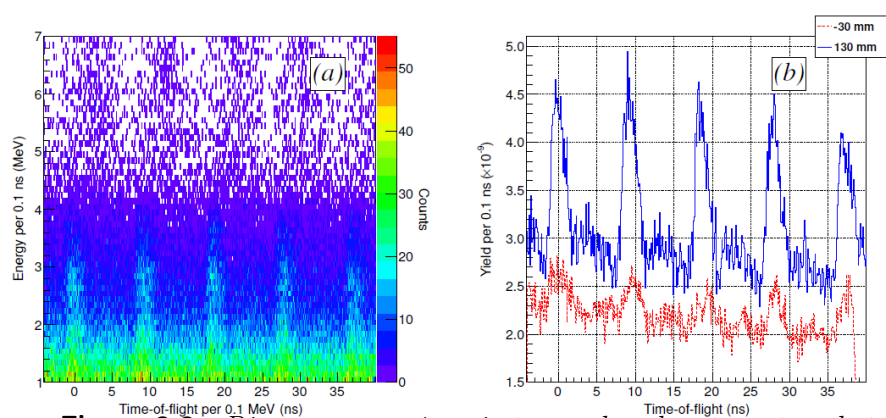


Figure 3.2 – Diagrammes « énergie-temps de vol » et spectres de temps de vol obtenus avec le faisceau de protons du WPE.

Essen 2012
 ^{13}C de 73 MeV/u
 $L_{DeCi} = 98$ cm
 $L_{DeCo} = ?$

Conclusion

Le développement de l'hadronthérapie est le fruit d'une recherche éminemment transdisciplinaire, comme on peut le constater dans le dernier rapport NuPECC (Nuclear Physics European Collaboration Committee) sur le sujet. Les principales thématiques sont les suivantes :

- Les accélérateurs : la complexité et la taille des accélérateurs conduisent à des investissements lourds de $\sim 70 - 80$ M€ pour un centre de protonthérapie avec deux gantries¹ et ~ 200 M€ pour un centre de carbone thérapie. Par ailleurs, leur coût d'exploitation est élevé, ce qui conduit à des coûts de traitement de 3 (proton) à 7 (carbone) fois supérieurs par rapport aux dispositifs conventionnels de radiothérapie. Il est donc essentiel de développer des équipements plus compacts et moins chers. Même s'il ne s'agit pas de développement d'accélérateurs, on peut également mentionner ici que d'autres espèces d'ions comme l'hélium et l'oxygène sont à l'étude.
- Les systèmes de délivrance du faisceau : les besoins de recherche portent essentiellement sur les gantries pour faisceaux d'ions carbone.
- La dosimétrie : l'assurance-qualité des centres de radiothérapie nécessite un contrôle très régulier de la distribution de dose déposée dans un fantôme. Des systèmes de mesure 3D « temps réel » de la dose sont nécessaires pour contrôler en particulier les systèmes de délivrance actif de faisceau.
- Les incertitudes sur le parcours des ions : cette thématique englobe le contrôle pendant le traitement du parcours des ions par imagerie nucléaire (TEP, rayonnements prompts), la vérification du parcours avant le traitement par radiographie proton et l'amélioration de la planification de traitement par tomographie proton.
- Les organes en mouvement : le mouvement des organes est important à la fois au cours d'une séance de traitement (e.g. poumon, foie) et d'une séance à l'autre (e.g. intestin). Les techniques utilisées pour prendre en compte le mouvement des organes sont les suivantes : l'augmentation des marges autour de la tumeur (ce qui implique une dégradation de la conformation du traitement, l'un des avantages principaux de l'hadronthérapie), la réduction du mouvement (compression, « gating »²) et la compensation du mouvement (« re-scanning »³, « tracking »⁴, optimisation 4D⁵). Les deux dernières techniques nécessitent la mesure ou l'estimation du mouvement des organes (imagerie avec ou sans marqueur ou mesure de mouvements de surfaces externes couplée à des modèles de corrélation des

1. Système permettant d'orienter le faisceau incident suivant différentes directions.

2. Le faisceau est délivré uniquement lorsque la cible se trouve dans un domaine bien défini.

3. Division de l'irradiation en de multiples séquences identiques pour compenser les effets de corrélation entre le mouvement des organes et le mouvement du faisceau en mode de délivrance actif.

4. Variation de la position et de l'énergie du faisceau en temps réel (uniquement dans le cas d'un faisceau actif).

5. Planification du traitement à partir d'un scanner 4D : le mouvement de la tumeur et les variations de parcours sont donc pris en compte.

mouvements internes-externes).

- La radiobiologie : le domaine est particulièrement large puisqu’il s’étend de la réponse de la cellule aux irradiations jusqu’à la modélisation de l’efficacité biologique relative et des probabilités de contrôle de la tumeur (TCP) et de complication dans les tissus sains (NTCP)⁶. Les différents paramètres sont bien sûr la dose, le type et l’énergie des particules, mais également la lignée cellulaire, la radiosensibilité du patient, l’oxygénation des tissus, le débit de dose (notamment dans le cadre de l’hypofractionnement), la présence d’adjuvant (e.g. nanoparticules), etc.
- Les simulations Monte Carlo : elles sont cruciales pour calculer les distributions de doses physiques et biologiques dans le patient. Par ailleurs, elles sont utilisées de manière intensive pour concevoir des dispositifs de contrôle de l’hadronthérapie.
- La planification de traitement : les principaux développements portent sur la rapidité de calcul, la précision de la dose physique et biologique, la robustesse des méthodes d’optimisation et la combinaison des modalités de traitement (radiothérapie conventionnelle et hadronthérapie).

À ces aspects techniques, physiques et radiobiologiques, il faut ajouter les études cliniques et médico-économiques qui sont tout aussi cruciales. Un travail a en particulier été effectué dans le cadre du programme de recherche associé au projet ETOILE (PRRH) sur :

- Une étude clinique avec le PHRC⁷ ETOILE-CNAO. Cette étude prospective a pour but de comparer de manière « randomisée » la radiothérapie par ions carbone (réalisée hors de France au centre CNAO à Pavie, Italie) et les modalités alternatives de radiothérapie (réalisées en France)⁸. Les premiers patients devraient être inclus dans l’étude dans le courant de l’année 2014.
- Une étude médico-économique sur les coûts des carcinomes adénoïdes kystiques. Cette étude a débuté fin 2010 au CHU de Grenoble avec 31 patients. 90 patients diagnostiqués entre début 2001 et fin 2011 ont été ajoutés en 2012.

Parmi toutes ces thématiques, la meilleure connaissance du parcours des ions dans le patient est probablement l’une des priorités. Lors de la 54^{ème} conférence de la société américaine de physique médicale⁹ qui s’est tenue en 2012, un sondage a été mené auprès des participants afin de savoir quel est, selon eux, le principal obstacle à une généralisation de la protonthérapie¹⁰ : 33% des votants ont choisi les incertitudes sur le parcours des ions [Freeman, 2012]. Il n’est donc pas étonnant que de plus en plus d’équipes de recherche dans le monde travaillent sur le sujet depuis une petite dizaine d’années. En Europe, la recherche a pris une certaine ampleur depuis ~ 5 ans, notamment grâce aux projets européens ENVISION et ENTERVISION. La société belge IBA¹¹ a développé un prototype de caméra « knife-edge » et, bien qu’il reste encore beaucoup de travail d’ingénierie pour intégrer cette caméra dans le « workflow » d’un centre clinique, une version commerciale devrait être disponible dans les années à venir. Le système proposé par IBA a été conçu pour être rapidement opérationnel ; il est constitué d’un dispositif de mesure du profil de rayons γ prompts dans la région du pic de Bragg (une caméra « knife-edge » avec un champ

6. « Tumor Control Probability » (TCP) et « Normal Tissue Complication Probability » (NTCP).

7. Programme Hospitalier de Recherche Clinique

8. Cette étude est effectuée sur des patients porteurs d’un cancer localisé, inopérable (ou en résection R2) et radorésistant (chordomes du squelette axial crâne exclu, carcinomes adénoïdes kystiques de la tête et du cou et certains sarcomes). Elle avait été initiée avec le centre de HIT à Heidelberg.

9. AAPM, American Association of Physicists in Medicine

10. « The AAPM delegates were asked what they considered as the main obstacle to proton therapy becoming mainstream. »

11. Leader mondial de la fabrication de cyclotron pour l’hadronthérapie.

relativement limité de ~ 10 cm) et un dispositif optique de détection de la surface du patient (le point d'entrée du faisceau dans le patient correspond à l'intersection de la position transverse du faisceau avec la surface du patient).

D'autres approches doivent être explorées pour exploiter au mieux l'information fournie par les rayons γ prompts. On peut citer par exemple la mesure du profil complet des rayons γ prompts avec une caméra collimatée multi-fentes qui présente deux avantages : la position d'entrée du faisceau dans le patient et la position du « fall-off » du profil sont déterminées avec le même dispositif de mesure et une déviation entre la planification et le traitement peut être détectée à partir de l'ensemble du profil, ce qui peut être un avantage décisif en cibles hétérogènes. On peut également citer les pistes de recherche suivantes :

- l'apport du temps de vol en conditions cliniques ;
- le lien entre la composition chimique des tissus (notamment leur oxygénation) et l'importance des raies dans les spectres en énergie des rayons γ prompts ;
- l'adaptation des caméras collimatées au nouvel accélérateur d'IBA (S2C2, synchro-cyclotron) dont le taux d'occupation (« duty cycle ») est réduit de 3 ordres de grandeur (par rapport au C230, l'accélérateur actuel) et le courant pendant les « pulses » est augmenté de 2 ordres de grandeur (« pulses » de $7\ \mu\text{s}$ toutes les ms) ;
- l'utilisation de caméras Compton ; l'application d'une caméra Compton au contrôle de l'hadronthérapie est un défi en matière de taux de comptage et de coïncidences fortuites mais des perspectives existent : la réduction de la fenêtre de coïncidence, la réduction de l'intensité de faisceau en début d'irradiation (sans augmentation substantielle de la durée de traitement), le développement d'algorithmes de reconstruction dédiés. . . À noter que l'utilisation de la caméra Compton en hadronthérapie est plus favorable avec des faisceaux d'ions carbone. Ceci est une bonne chose puisque une augmentation de l'efficacité de détection est particulièrement souhaitable avec ce type de faisceaux.

La plupart de ces pistes de recherche seront explorées au sein du groupe CAS-PHABIO qui disposera bientôt de deux prototypes de caméras, la caméra collimatée multi-fentes et la caméra Compton. Par ailleurs, le projet GammaDosi (projet PhysiCancer, 2014-2016) va permettre de développer une approche alternative de contrôle de l'hadronthérapie avec un dispositif plus simple : la mesure, avec temps de vol, des taux de γ prompts provenant du patient avec un scintillateur LaBr_3 . Cette mesure fournit en principe une mesure de l'énergie déposée dans le patient mais on peut également espérer obtenir d'autres informations grâce aux excellentes résolutions temporelle et en énergie du LaBr_3 .

Un hodoscope de faisceaux à fibres scintillantes sera également disponible pour l'ensemble de ces systèmes de détection. Les performances attendues permettront de fournir un étiquetage en temps et la position de chaque paquet d'ions en protonthérapie (cyclotron) avec des taux de comptage de 10^8 Hz, une résolution spatiale de ~ 1 mm et une résolution temporelle de ~ 1 ns. Il est probable qu'elles ne soient pas tout à fait suffisantes dans le cas des faisceaux d'ions carbone dont la structure temporelle est très différente (synchrotron). Une perspective très prometteuse est l'utilisation des détecteurs diamant qui sont résistants aux radiations et dont le signal est très rapide (~ 10 ns) et la résolution temporelle excellente (~ 30 ps).

Les performances d'un système de contrôle sont évaluées *in fine* en terme de sensibilité et de spécificité. Ces performances dépendent à la fois du système de détection, mais également de la manière d'exploiter l'information. Une approche de type « apprentissage-machine » a été initiée entre le CREATIS et l'IPNL et se poursuit actuellement dans le cadre d'une thèse qui considère, dans leur ensemble, les aspects d'instrumentation, de simulations Monte Carlo et d'analyse du signal.

La radiographie ou la tomographie proton (ou ion carbone) sont également des outils prometteurs pour l'hadronthérapie. Ils pourraient être utilisés à différentes étapes du traitement : le diagnostic (meilleur contourage de certaines tumeurs), le positionnement du patient (même dispositif pour le traitement et le positionnement du patient) et la planification du traitement (l'imagerie proton mesure des pouvoirs d'arrêts relatifs contrairement à l'imagerie X). De nombreuses études ont montré que la radiographie et la tomographie proton présentent certains avantages mais la complexité des dispositifs de « tracking » et de calorimétrie développés jusqu'à présent a probablement rendu difficile leur transfert dans le domaine clinique. D'autres approches avec des systèmes de détection plus simples ont été proposés récemment. Au sein du GDR MI2B, deux axes de recherche sont étudiés. Le premier porte sur la mesure d'observables associés aux réactions nucléaires (atténuation du faisceau, distributions spatiales et angulaires) qui peuvent fournir une information sur la composition chimique des tissus. Le second a pour but de comparer les distributions de dose planifiées avec des tomographies X et proton. Une première comparaison s'intéresse à un système de tomographie proton parfait (trajectoire et énergie des particules détectées parfaitement connues). L'influence des caractéristiques des détecteurs sur la précision de la planification de dose sera ensuite étudiée. En fonction des résultats de ces deux axes de recherche, un prototype de radiographie ou de tomographie sera éventuellement développé au sein du GDR MI2B. Par ailleurs, Il faudra probablement à terme comparer les performances de la tomographie proton avec celles d'un scanner X spectral.

Les simulations Monte Carlo sont bien sûr un élément clé de toutes ces études. Elles sont utilisées à toutes les étapes du développement des techniques de contrôle, de la préparation des expériences, à la planification des images lors des traitements en passant par l'interprétation des données expérimentales. C'est la raison pour laquelle nous nous sommes investis dans l'évaluation et l'amélioration des modèles nucléaires dans Geant4, un travail qui est à poursuivre à l'avenir. Un autre axe majeur de développement des simulations Monte Carlo est l'accélération des calculs. On peut citer par exemple l'implémentation d'une partie des calculs sur GPU ¹² (ANR hGATE). En fonction des observables considérés, on peut également appliquer des méthodes de simulations hybrides comme le « track length estimator » (TLE) ou des outils de synthèse d'image. Ces derniers ont fait l'objet d'un stage exploratoire ¹³ (collaboration LIRIS-IPNL) dont les résultats sur le calcul du dépôt de dose de photons étaient intéressants et mériteraient d'être approfondis.

En ce qui concerne la radiobiologie, les perspectives sont également nombreuses, à la fois du point de vue de la modélisation et de l'expérimentation. Du point de vue de la modélisation, le modèle Nanox va tout d'abord être appliqué à un vaste panel de lignées cellulaires. Il est prévu ensuite de l'intégrer à Geant4 pour simuler des planifications de traitement (projet PhysiCancer « ModHadron », 2014-2016). Cette intégration à Geant4 devrait par ailleurs favoriser la diffusion scientifique du modèle qui pourrait ensuite évoluer en intégrant différents effets comme l'effet oxygène ou la présence d'adjuvants (e.g. les nanoparticules). Du point de vue expérimental, le groupe a à sa disposition depuis fin 2013 une plate-forme d'irradiation ¹⁴ de protons de moyenne énergie (< 3,5 MeV) sur l'accélérateur Van De Graaff de l'IPNL. Cette plate-forme va permettre de compléter les données expérimentales déjà obtenues au GANIL et à GSI et mieux contraindre les paramètres du modèle. Il est prévu d'associer à ce dispositif d'irradiation un irradiateur de rayons X qui permettrait d'avoir, au sein du laboratoire, à la fois un rayonnement de référence (les rayons X) et des rayonnements de haut TEL (protons de moyenne énergie). La demande

12. Graphics Processing Unit

13. Stage de M2 de Tao Jin YAO co-encadré par Jean-Claude IEHL.

14. Cette plate-forme « Radiograff » a été développée dans le cadre de la thèse de Julie Constanzo qui a été soutenue en 2013. Elle comprend la ligne d'irradiation et un laboratoire de biologie situé dans le même bâtiment.

d'intégration à l'IPNL du groupe de biologistes du CHU Lyon sud avec lequel le groupe CAS-PHABIO collabore depuis une dizaine d'années¹⁵ devrait renforcer les activités du groupe sur l'acquisition de données expérimentales sur la survie cellulaire, l'endommagement de l'ADN et l'oxydation des bases (« comet assay ») et les cassures double-brin (γ -H2AX). D'autres techniques peuvent évidemment être développées que ce soit en matière de dosimétrie ou de biologie. La plate-forme est, quoiqu'il en soit, destinée à servir de plate-forme d'accueil en complément des autres installations disponibles à l'échelle nationale ou internationale. Enfin, les simulations Monte Carlo sont également des outils très importants en radiobiologie. L'amélioration de ces outils est un enjeu crucial pour une meilleure compréhension des processus physico-chimiques à l'origine des effets des rayonnements ionisants. Sur le plan physique, on peut citer, par exemple, l'amélioration des sections efficaces dans le cas des fortes perturbations (ions relativement lents avec une charge élevée), la prise en compte des effets collectifs dans le cas des fortes densités d'ionisations et le calcul des sections efficaces des grandes molécules d'intérêt biologique¹⁶. En ce qui concerne la modélisation des réactions chimiques subies par les radicaux libres, les limites de certaines hypothèses sont rapidement atteintes, notamment l'équation de diffusion qui n'est pas valide aux temps courts et l'hypothèse de réactions par paires indépendantes qui n'est pas valide dans le cas des hauts LET. L'idée est ensuite de modéliser un milieu qui ne soit pas seulement de l'eau mais qui intègre les éléments clés qui constituent le milieu cellulaire. Certains codes modélisent notamment la présence de soluté comme l'oxygène ou la géométrie de l'ADN, mais il faudrait prendre également en compte les anti-oxydants comme le glutathion (GSH), les protéines comme les enzymes, etc. Plusieurs codes sont actuellement développés dans le monde avec des approches complémentaires, ce qui permet de confronter certains résultats. À Lyon, le code LQD-PHYCHEML-CHEM est développé en collaboration avec le CIMAP. Son utilisation s'est ouverte récemment au groupe AVIRM du LPC Clermont et devrait s'étendre dans l'avenir au sein du Labex PRIMES. L'effort de développement et de documentation du code doit être factorisé. Un ingénieur d'étude (financé par le Labex PRIMES) devrait prochainement repenser la structure du code de manière à faciliter le travail collaboratif.

Globalement, la recherche en hadronthérapie s'est peu à peu structurée depuis une dizaine d'années à l'échelle régionale (PRRH, Labex PRIMES, en Rhône-Alpes-Auvergne), nationale (GDR MI2B, FranceHadron) et européenne (ENLIGHT, ULICE, etc.). Un nouvel acteur important pourrait être bientôt le CERN qui a exprimé sa volonté de proposer une ligne de recherche pour l'hadronthérapie sur l'anneau de basse énergie (Low-Energy Ion Ring) qui sert actuellement à injecter les ions plomb dans le LHC pendant quelques semaines par an. L'accélérateur peut accélérer des ions carbone jusqu'à une énergie de 440 MeV/u. Le projet coûterait ~ 15 M€ (une source d'ions de plusieurs espèces, un système d'extraction continue et deux voies de faisceau, « pencil beam » et « faisceau large »). Il est prévu un an environ pour rassembler les fonds et deux ans ensuite pour construire l'infrastructure.

15. Laboratoire de Radiobiologie Cellulaire et Moléculaire (LRCM) - groupe de recherche dirigé par Claire Rodriguez-Lafrasse.

16. Les sections efficaces d'interactions avec les molécules d'eau sont calculées en supposant que ces molécules peuvent être considérées comme ponctuelles. Cette approximation n'est pas valide dans le cas de grandes molécules.

Références

- [Agodi et al., 2011] Agodi, C., Bellini, F., Cirrone, G. A. P., Collamati, F., Cuttone, G., De Lucia, E., De Napoli, M., Di Domenico, A., Faccini, R., Ferroni, F., Fiore, S., Gauzzi, P., Iarocci, E., Marafini, M., Mattei, I., Paoloni, A., Patera, V., Piersanti, L., Romano, F., Sarti, A., Sciubba, A., and Voena, C. (2011). Precise measurement of prompt photon emission for carbon ion therapy. *arXiv :1110.3736*. Cité p.26
- [Batin, 2008] Batin, E. (2008). *Influence de la composition chimique des tissus humains sur les dépôts de dose en hadronthérapie*. PhD thesis, Université de Caen. Cité p.34 et 67
- [Belli et al., 2008] Belli, M., Bettega, D., Calzolari, P., Cherubini, R., Cuttone, G., Durante, M., Esposito, G., Furusawa, Y., Gerardi, S., Gialanella, G., Grossi, G., Manti, L., Marchesini, R., Publiese, M., Scampoli, P., Simone, G., Sorrentino, E., Tabocchini, M. A., and Tallone, L. (2008). Effectiveness of monoenergetic and spread-out bragg peak carbon-ions for inactivation of various normal and tumour human cell lines. *J. Radiat. Res.*, 49(6) :597–607. WOS :000261530200004. Cité p.108
- [Belloni et al., 2002] Belloni, F., Bettega, D., Calzolari, P., Cherubini, R., Massariello, P., and Tallone, L. (2002). Inactivation cross sections for mammalian cells exposed to charged particles : A phenomenological approach. *Radiat. Prot. Dosim.*, 99(1-4) :199–202. WOS :000177249400041. Cité p.108
- [Beuve, 2009] Beuve, M. (2009). Formalization and theoretical analysis of the local effect model. *Radiation research*, 172(3) :394–402. PMID : 19708788. Cité p.79, 80, et 90
- [Beuve et al., 2008] Beuve, M., Alphonse, G., Maalouf, M., Colliaux, A., Battiston-Montagne, P., Jalade, P., Balanzat, E., Demeyer, A., Bajard, M., and Rodriguez-Lafrasse, C. (2008). Radiobiologic parameters and local effect model predictions for head-and-neck squamous cell carcinomas exposed to high linear energy transfer ions. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 71(2) :635–642. PMID : 18234427. Cité p.79 et 100
- [Beuve et al., 2009] Beuve, M., Colliaux, A., Dabli, D., Dauvergne, D., Gervais, B., Montarou, G., and Testa, E. (2009). Statistical effects of dose deposition in track-structure modelling of radiobiology efficiency. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B : Beam Interactions with Materials and Atoms*, 267(6) :983–988. Cité p.79, 81, 83, 85, 87, et 89
- [Biegun et al., 2012] Biegun, A. K., Seravalli, E., Lopes, P. C., Rinaldi, I., Pinto, M., Oxley, D. C., Dendooven, P., Verhaegen, F., Parodi, K., Crespo, P., and Schaart, D. R. (2012). Time-of-flight neutron rejection to improve prompt gamma imaging for proton range verification : a simulation study. *Physics in Medicine and Biology*, 57(20) :6429. Cité p.40
- [Böhlen et al., 2010] Böhlen, T. T., Cerutti, F., Dosanjh, M., Ferrari, A., Gudowska, I., Mairani, A., and Quesada, J. M. (2010). Benchmarking nuclear models of FLUKA and GEANT4 for carbon ion therapy. *Physics in Medicine and Biology*, 55(19) :5833–5847. PMID : 20844337. Cité p.32

- [Bom et al., 2012] Bom, V., Joulaeizadeh, L., and Beekman, F. (2012). Real-time prompt gamma monitoring in spot-scanning proton therapy using imaging through a knife-edge-shaped slit. Physics in Medicine and Biology, 57(2) :297. [Cité p.40](#)
- [Bopp et al., 2013] Bopp, C., Colin, J., Cussol, D., Finck, C., Labalme, M., Rousseau, M., and Brasse, D. (2013). Proton computed tomography from multiple physics processes. Physics in medicine and biology, 58(20) :7261–7276. PMID : 24076769. [Cité p.67 et 68](#)
- [Braccini et al., 2010] Braccini, S., Ereditato, A., Kreslo, I., Moser, U., Pistillo, C., Studer, S., Scampoli, P., Coray, A., and Pedroni, E. (2010). First results on proton radiography with nuclear emulsion detectors. Journal of Instrumentation, 5(09) :P09001. [Cité p.66](#)
- [Bucciantonio et al., 2013] Bucciantonio, M., Amaldi, U., Kieffer, R., Sauli, F., and Watts, D. (2013). Development of a fast proton range radiography system for quality assurance in hadrontherapy. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment. [Cité p.66](#)
- [Carabe et al., 2012] Carabe, A., Moteabbed, M., Depauw, N., Schuemann, J., and Paganetti, H. (2012). Range uncertainty in proton therapy due to variable biological effectiveness. Physics in Medicine and Biology, 57(5) :1159. [Cité p.5](#)
- [Carnicer et al., 2012] Carnicer, A., Letellier, V., Rucka, G., Angellier, G., Sauerwein, W., and Herault, J. (2012). Study of the secondary neutral radiation in proton therapy : toward an indirect in vivo dosimetry. Medical physics, 39(12) :7303–7316. PMID : 23231280. [Cité p.63 et 64](#)
- [Chin et al., 2013] Chin, M., Cerutti, F., Ferrari, A., Garci Ortega, P., and Sala, P. (2013). Signal and noise delineation for prompt-gamma detection during hadrontherapy. ANNIMA. [Cité p.11](#)
- [Civinini et al., 2013] Civinini, C., Bruzzi, M., Bucciolini, M., Carpinelli, M., Cirrone, G., Cuttone, G., Lo Presti, D., Pallotta, S., Pugliatti, C., Randazzo, N., Romano, F., Scaringella, M., Sipala, V., Stancampiano, C., Talamonti, C., Vanzi, E., and Zani, M. (2013). Recent results on the development of a proton computed tomography system. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, 732 :573–576. [Cité p.66](#)
- [Cobut et al., 2005] Cobut, V., Corbel, C., and Patau, J. P. (2005). Influence of the pH on molecular hydrogen primary yields in he²⁺ ion tracks in liquid water. a monte carlo study. Radiation Physics and Chemistry, 72(2-3) :207–215. [Cité p.80](#)
- [Colliaux, 2009] Colliaux, A. (2009). Implication de l’oxygène et des anti-oxydants dans le processus de radiolyse de l’eau induit par l’irradiation aux ions de haute énergie : simulations numériques pour la radiobiologie. PhD thesis, Université Claude Bernard - Lyon I. [Cité p.98](#)
- [Cormack, 1963] Cormack, A. M. (1963). Representation of a function by its line integrals, with some radiological applications. Journal of Applied Physics, 34(9) :2722–2727. [Cité p.65](#)
- [Cox et al., 1977] Cox, R., Thacker, J., Goodhead, D., Masson, W., and Wilkinson, R. (1977). Inactivation and mutation of cultured mammalian cells by aluminium characteristic ultrasoft x-rays : II. dose-responses of chinese hamster and human diploid cells to aluminium x-rays and radiations of different LET. International Journal of Radiation Biology, 31(6) :561–576. [Cité p.108](#)
- [Dehning et al., 2010] Dehning, B., Effinger, E., Dobos, D., Griesmayer, E., and Pernegger, H. (2010). Diamond detectors as beam monitors. In CERN Document Server, Santa Fe, New Mexico, United States Of America. [Cité p.55](#)

RÉFÉRENCES

- [Deng, 2012] Deng, S. (2012). Front-end multi-channel PMT-associated readout. PhD thesis, Université Lyon 1. Cité p.54
- [Deng et al., 2013] Deng, S., Dauvergne, D., Lu, G.-N., Mathez, H., and Zoccarato, Y. (2013). Very fast front end ASIC associated with multi-anode PMTs for a scintillating-fibre beam hodoscope. Journal of Instrumentation, 8(01) :C01047. Cité p.54
- [Depauw and Seco, 2011] Depauw, N. and Seco, J. (2011). Sensitivity study of proton radiography and comparison with kV and MV x-ray imaging using GEANT4 monte carlo simulations. Physics in medicine and biology, 56(8) :2407–2421. PMID : 21427482. Cité p.65
- [Dychkant, 2013] Dychkant, A. (2013). Nucl. Instr. Meth. Phys. Res. A (in press). Cité p.66
- [Elsässer et al., 2008] Elsässer, T., Krämer, M., and Scholz, M. (2008). Accuracy of the local effect model for the prediction of biologic effects of carbon ion beams in vitro and in vivo. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, 71(3) :866–872. Cité p.82
- [Enghardt et al., 2004] Enghardt, W., Crespo, P., Fiedler, F., Hinz, R., Parodi, K., Pawelke, J., and Pönisch, F. (2004). Charged hadron tumour therapy monitoring by means of PET. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A, 525(1-2) :284–288. Cité p.6
- [Folkard et al., 1996] Folkard, M., Prise, K., Vojnovic, B., Newman, H., Roper, M., and Michael, B. (1996). Inactivation of v79 cells by low-energy protons, deuterons and helium-3 ions. Int. J. Radiat. Biol., 69(6) :729–738. Cité p.108
- [Frandes, 2010] Frandes, M. (2010). Détection des rayons gamma et reconstruction d’images pour la caméra Compton : Application à l’hadronthérapie. PhD thesis, INSA de Lyon. Cité p.51
- [Frandes et al., 2010] Frandes, M., Zoglauer, A., Maxim, V., and Prost, R. (2010). A tracking compton-scattering imaging system for hadron therapy monitoring. IEEE Transactions on Nuclear Science, 57(1) :144–150. Cité p.51
- [Freeman, 2012] Freeman (2012). Will protons gradually replace photons ? - MedicalPhysicsWeb. <http://medicalphysicsweb.org/cws/article/research/50584>. Speakers, and delegates, at the AAPM annual meeting consider whether proton therapy will gradually replace photon therapy. Cité p.120
- [Furusawa, 2009] Furusawa, Y. (2009). Carbon ion radiotherapy for central nervous system tumors. Joint Symposium on Carbon Ion Radiotherapy, (121-127). Cité p.76
- [Furusawa et al., 2002] Furusawa, Y., Aoki, M., and Durante, M. (2002). Simultaneous exposure of mammalian cells to heavy ions and x-rays. Adv. Space Res., 30(4) :877–884. Cité p.108
- [Furusawa et al., 2000] Furusawa, Y., Fukutsu, K., Aoki, M., Itsukaichi, H., Eguchi-Kasai, K., Ohara, H., Yatagai, F., Kanai, T., and Ando, K. (2000). Inactivation of aerobic and hypoxic cells from three different cell lines by accelerated (3)He-, (12)C- and (20)Ne-ion beams. Radiat. Res., 154(5) :485–496. Cité p.108
- [Gervais et al., 2006] Gervais, B., Beuve, M., Olivera, G., and Galassi, M. (2006). Numerical simulation of multiple ionization and high LET effects in liquid water radiolysis. Radiation Physics and Chemistry, 75(4) :493–513. Cité p.80
- [Goodhead, 2006] Goodhead, D. T. (2006). Energy deposition stochastics and track structure : what about the target ? Radiation protection dosimetry, 122(1-4) :3–15. PMID : 17276998. Cité p.90
- [Grevillot et al., 2011] Grevillot, L., Bertrand, D., Dessy, F., Freud, N., and Sarrut, D. (2011). A monte carlo pencil beam scanning model for proton treatment plan simulation using GATE/GEANT4. Physics in Medicine and Biology, 56(16) :5203–5219. Cité p.34

- [Gunter, 2004] Gunter, D. (2004). Emission Tomography, The Fundamentals of PET and SPECT. 1st edn Academic Press. [Cit   p.35](#)
- [Habert, 2013] Habert, M.-O. (2013). Aspects techniques et pratiques, et indications de la tomographie d  mission monophotonique c  r  brale. EMC - Neurologie, 10(3) :1–17. [Cit   p.48](#)
- [Hansen et al., 2012] Hansen, D. C., L  hr, A., Sobolevsky, N., and Bassler, N. (2012). Optimizing SHIELD-HIT for carbon ion treatment. Physics in medicine and biology, 57(8) :2393–2409. PMID : 22469994. [Cit   p.10](#)
- [Hasegawa et al., 2009] Hasegawa, A., Mizoe, J.-E., Jingu, K., Bessho, H., Kakimoto, Y., Kamada, T., and Tsujii, H. (2009). Carbon ion radiotherapy for central nervous system tumors. Joint Symposium on Carbon Ion Radiotherapy, (24-31). [Cit   p.75](#)
- [Hawkins, 2003] Hawkins, R. B. (2003). A microdosimetric-kinetic model for the effect of non-poisson distribution of lethal lesions on the variation of RBE with LET. Radiation research, 160(1) :61–69. PMID : 12816524. [Cit   p.77 et 78](#)
- [Henriquet et al., 2012] Henriquet, P., Testa, E., Chevallier, M., Dauvergne, D., Dedes, G., Freud, N., Krimmer, J., L  tang, J. M., Ray, C., Richard, M.-H., and Sauli, F. (2012). Interaction vertex imaging (IVI) for carbon ion therapy monitoring : a feasibility study. Physics in Medicine and Biology, 57(14) :4655–4669. [Cit   p.55, 56, 57, et 58](#)
- [Hirayama et al., 2009] Hirayama, R., Ito, A., Tomita, M., Tsukada, T., Yatagai, F., Noguchi, M., Matsumoto, Y., Kase, Y., Ando, K., Okayasu, R., and Furusawa, Y. (2009). Contributions of direct and indirect actions in cell killing by high-LET radiations. Radiat. Res., 171(2) :212–218. PMID : 19267547. [Cit   p.108](#)
- [Horikawa et al., 2004] Horikawa, S., Daito, I., Gorin, A., Hasegawa, T., Horikawa, N., Iwata, T., Kuroda, K., Manuilov, I., Matsuda, T., Miyachi, Y., Riazantsev, A., Sidorov, A., Takabayashi, N., and Toeda, T. (2004). Development of a scintillating-fibre detector with position-sensitive photomultipliers for high-rate experiments. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, 516(1) :34–49. [Cit   p.53](#)
- [Hu-Guo et al., 2010] Hu-Guo, C., Baudot, J., Bertolone, G., Besson, A., Brogna, A., Colledani, C., Claus, G., De Masi, R., Degerli, Y., Dorokhov, A., Doziere, G., Dulinski, W., Fang, X., Gelin, M., Goffe, M., Guilloux, F., Himmi, A., Jaaskelainen, K., Koziel, M., Morel, F., Orsini, F., Specht, M., Sun, Q., Torheim, O., Valin, I., and Winter, M. (2010). First reticule size MAPS with digital output and integrated zero suppression for the EUDET-JRA1 beam telescope. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, 623(1) :480–482. [Cit   p.58](#)
- [Hurley et al., 2012] Hurley, R. F., Schulte, R. W., Bashkirov, V. A., Wroe, A. J., Ghebremedhin, A., Sadrozinski, H. F.-W., Rykalin, V., Coutrakon, G., Koss, P., and Patyal, B. (2012). Water-equivalent path length calibration of a prototype proton CT scanner. Medical Physics, 39(5) :2438–2446. [Cit   p.66](#)
- [K. Parodi, 2005] K. Parodi, F. P. (2005). Experimental study on the feasibility of in-beam PET for accurate monitoring of proton therapy. Nuclear Science, IEEE Transactions on, 52(3) :778 – 786. [Cit   p.6](#)
- [Kameoka et al., 2008] Kameoka, S., Amako, K., Iwai, G., Murakami, K., Sasaki, T., Toshito, T., Yamashita, T., Aso, T., Kimura, A., Kanai, T., Kanematsu, N., Komori, M., Takei, Y., Yonai, S., Tashiro, M., Koikegami, H., Tomita, H., and Koi, T. (2008). Dosimetric evaluation

- of nuclear interaction models in the geant4 monte carlo simulation toolkit for carbon-ion radiotherapy. *Radiological physics and technology*, 1(2) :183–187. PMID : 20821145. Cité p.34
- [Karamitros et al., 2012] Karamitros, M., Incerti, S., and Champion, C. (2012). The geant4-DNA project. *Radiotherapy and Oncology*, 102 :S191–S192. Cité p.80
- [Katz et al., 1971] Katz, R., Ackerson, B., Homayoonfar, M., and Sharma, S. C. (1971). Inactivation of cells by heavy ion bombardment. *Radiation Research*, 47(2) :402. Cité p.77, 78, et 81
- [Kim et al., 2012a] Kim, C. H., Park, J. H., Seo, H., and Lee, H. R. (2012a). Erratum : “Gamma electron vertex imaging and application to beam range verification in proton therapy” [med. phys. 39(2), 1001–1005 (2012)]. *Medical Physics*, 39(10) :6523. Cité p.49 et 51
- [Kim et al., 2012b] Kim, C. H., Park, J. H., Seo, H., and Lee, H. R. (2012b). Gamma electron vertex imaging and application to beam range verification in proton therapy. *Medical physics*, 39(2) :1001–1005. PMID : 22320809. Cité p.49
- [Knopf et al., 2009] Knopf, A., Parodi, K., Bortfeld, T., Shih, H. A., and Paganetti, H. (2009). Systematic analysis of biological and physical limitations of proton beam range verification with offline PET/CT scans. *Physics in medicine and biology*, 54(14) :4477–4495. PMID : 19556685. Cité p.6
- [Knopf and Lomax, 2013] Knopf, A.-C. and Lomax, A. (2013). In vivo proton range verification : a review. *Physics in medicine and biology*, 58(15) :R131–160. PMID : 23863203. Cité p.5 et 6
- [Kormoll et al., 2011] Kormoll, T., Fiedler, F., Golnik, C., Heidel, K., Kempe, M., Schoene, S., Sobiella, M., Zuber, K., and Enghardt, W. (2011). A prototype compton camera for in-vivo dosimetry of ion beam cancer irradiation. In *2011 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (NSS/MIC)*, pages 3484–3487. Cité p.51
- [Krämer et al., 2000] Krämer, M., Jäkel, O., Haberer, T., Kraft, G., Schardt, D., and Weber, U. (2000). Treatment planning for heavy-ion radiotherapy : physical beam model and dose optimization. *Physics in Medicine and Biology*, 45 :3299–3317. Cité p.11 et 12
- [Krämer and Kraft, 1994] Krämer, M. and Kraft, G. (1994). Calculations of heavy-ion track structure. *Radiation and environmental biophysics*, 33(2) :91–109. PMID : 7938440. Cité p.79
- [Kreipl et al., 2009] Kreipl, M. S., Friedland, W., and Paretzke, H. G. (2009). Time- and space-resolved monte carlo study of water radiolysis for photon, electron and ion irradiation. *Radiation and environmental biophysics*, 48(1) :11–20. PMID : 18949480. Cité p.80
- [Kurosawa et al., 2012] Kurosawa, S., Kubo, H., Ueno, K., Kabuki, S., Iwaki, S., Takahashi, M., Taniue, K., Higashi, N., Miuchi, K., Tanimori, T., Kim, D., and Kim, J. (2012). Prompt gamma detection for range verification in proton therapy. *Current Applied Physics*, 12(2) :364–368. Cité p.49 et 51
- [Lestand et al., 2012] Lestand, L., Montarou, G., Force, P., and Pauna, N. (2012). In-beam quality assurance using induced $\beta(+)$ activity in hadrontherapy : a preliminary physical requirements study using geant4. *Physics in medicine and biology*, 57(20) :6497–6518. PMID : 23001545. Cité p.30
- [Ley et al., 2014] Ley, J.-L., Abellan, C., Cachemiche, J.-P., Dahoumane, M., Dauvergne, D., Freud, N., Joly, B., Krimmer, J., Lestand, L., Letang, J. M., Mathez, H., Maxim, V., Montarou, G., Ray, C., Richard, M.-H., Testa, E., and Zoccarato, Y. (2014). Development of a time-of-flight compton camera for online control of ion therapy. Cité p.44 et 47
- [Llosá et al., 2012] Llosá, G., Barrio, J., Cabello, J., Crespo, A., Lacasta, C., Rafecas, M., Callier, S., de La Taille, C., and Raux, L. (2012). Detector characterization and first coincidence tests of a compton telescope based on LaBr3 crystals and SiPMs. *Nuclear Instruments*

- and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, 695 :105–108. [Cité p.51](#)
- [Lo Presti et al., 2013] Lo Presti, D., Aiello, S., Bonanno, D., Cirrone, G., Leonora, E., Longhitano, F., Pugliatti, C., Randazzo, N., Romano, F., Russo, G., Russo, M., Stancampiano, C., and Sipala, V. (2013). OFFSET : optical fiber folded scintillating extended tracker. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment. [Cité p.53](#)
- [Lojacono, 2013] Lojacono, X. (2013). Image reconstruction for Compton camera with application to hadrontherapy. PhD thesis, Université Claude Bernard - Lyon I. [Cité p.51](#)
- [Mackin et al., 2012] Mackin, D., Peterson, S., Beddar, S., and Polf, J. (2012). Evaluation of a stochastic reconstruction algorithm for use in compton camera imaging and beam range verification from secondary gamma emission during proton therapy. Physics in Medicine and Biology, 57(11) :3537–3553. [Cité p.51](#)
- [Maxim et al., 2009] Maxim, V., Frandeg, M., and Prost, R. (2009). Analytical inversion of the compton transform using the full set of available projections. Inverse Problems, 25(9) :095001. [Cité p.51](#)
- [Min et al., 2006] Min, C.-H., Kim, C. H., Youn, M.-Y., and Kim, J.-W. (2006). Prompt gamma measurements for locating the dose falloff region in the proton therapy. Applied Physics Letters, 89(18) :183517–183517–3. [Cité p.7, 8, 13, et 26](#)
- [Min et al., 2012] Min, C. H., Lee, H. R., Kim, C. H., and Lee, S. B. (2012). Development of array-type prompt gamma measurement system for in vivo range verification in proton therapy. Medical physics, 39(4) :2100–2107. [Cité p.40](#)
- [Moteabbed et al., 2011] Moteabbed, M., España, S., and Paganetti, H. (2011). Monte carlo patient study on the comparison of prompt gamma and PET imaging for range verification in proton therapy. Physics in medicine and biology, 56(4) :1063–1082. PMID : 21263174. [Cité p.41](#)
- [Moyers et al., 2001] Moyers, M. F., Miller, D. W., Bush, D. A., and Slater, J. D. (2001). Methodologies and tools for proton beam design for lung tumors. International journal of radiation oncology, biology, physics, 49(5) :1429–1438. PMID : 11286851. [Cité p.5](#)
- [NuPECC, 2013] NuPECC (2013). Nuclear physics in medicine - chapter 1 - hadrontherapy (draft). Technical report. [Cité p.76](#)
- [Okada et al., 2010] Okada, T., Kamada, T., Tsuji, H., Mizoe, J.-e., Baba, M., Kato, S., Yamada, S., Sugahara, S., Yasuda, S., Yamamoto, N., Imai, R., Hasegawa, A., Imada, H., Kiyohara, H., Jingu, K., Shinoto, M., and Tsujii, H. (2010). Carbon ion radiotherapy : clinical experiences at national institute of radiological science (NIRS). Journal of radiation research, 51(4) :355–364. PMID : 20508375. [Cité p.6](#)
- [Ortega et al., 2013] Ortega, P. G., Torres-Espallardo, I., Boehlen, T. T., Cerruti, F., Chin, M. P. W., Ferrari, A., Gillam, J. E., Lacasta, C., Llosa, G., Oliver, J., Rafecas, M., Sala, P. R., and Solevi, P. (2013). Noise evaluation of prompt-gamma technique for proton-therapy range verification using a compton camera. In IEEE NSS-MIC, Seoul. [Cité p.51](#)
- [Parodi et al., 2005] Parodi, K., Crespo, P., Eickhoff, H., Haberer, T., Pawelke, J., Schardt, D., and Enghardt, W. (2005). Random coincidences during in-beam PET measurements at micro-bunched therapeutic ion beams. Nuclear instruments & methods in physics research. Section A, Accelerators, spectrometers, detectors and associated equipment, 545(1-2) :446–458. [Cité p.7](#)

- [Perris et al., 1986] Perris, A., Pialoglou, P., Katsanos, A., and Sideris, E. (1986). Biological effectiveness of low energy protons. i. survival of chinese hamster cells. Int. J. Radiat. Biol., 50(6) :1093–1101. [Cité p.108](#)
- [Peterson et al., 2010] Peterson, S. W., Robertson, D., and Polf, J. (2010). Optimizing a three-stage compton camera for measuring prompt gamma rays emitted during proton radiotherapy. Physics in medicine and biology, 55(22) :6841–6856. PMID : 21048295 PMCID : PMC3068559. [Cité p.49](#)
- [Pinto et al., TBS] Pinto, M., De Rydt, M., Dauvergne, D., Dedes, G., Freud, N., Krimmer, J., Létang, J. M., Ray, C., Testa, E., and Testa, M. (TBS). Monitoring of hadron therapy : correlation between density variations in the target and the prompt-gamma profile. Submitted to New Journal of Physics. [Cité p.14, 19, et 20](#)
- [Polf et al., 2013] Polf, J. C., Panthi, R., Mackin, D. S., McCleskey, M., Saastamoinen, A., Roeder, B. T., and Beddar, S. (2013). Measurement of characteristic prompt gamma rays emitted from oxygen and carbon in tissue-equivalent samples during proton beam irradiation. Physics in medicine and biology, 58(17) :5821–5831. PMID : 23920051 PMCID : PMC3799908. [Cité p.24 et 26](#)
- [Polf et al., 2009] Polf, J. C., Peterson, S., McCleskey, M., Roeder, B. T., Spiridon, A., Beddar, S., and Trache, L. (2009). Measurement and calculation of characteristic prompt gamma ray spectra emitted during proton irradiation. Physics in medicine and biology, 54(22) :N519–527. PMID : 19864704. [Cité p.26](#)
- [Rahmim and Zaidi, 2008] Rahmim, A. and Zaidi, H. (2008). PET versus SPECT : strengths, limitations and challenges. Nuclear medicine communications, 29(3) :193–207. PMID : 18349789. [Cité p.48](#)
- [Ravanat et al., 2001] Ravanat, J.-L., Douki, T., and Cadet, J. (2001). Direct and indirect effects of UV radiation on DNA and its components. Journal of Photochemistry and Photobiology B : Biology, 63(1&3) :88–102. [Cité p.89](#)
- [Richard et al., 2011] Richard, M.-H., Chevallier, M., Dauvergne, D., Freud, N., Henriquet, P., Le Foulher, F., Létang, J. M., Montarou, G., Ray, C., Roellinghoff, F., Testa, E., Testa, M., and Walenta, A. H. (2011). Design guidelines for a double scattering compton camera for prompt-gamma imaging during ion beam therapy : A monte carlo simulation study. IEEE Transactions on Nuclear Science, 58(1) :87–94. [Cité p.42, 49, et 51](#)
- [Rinaldi et al., 2013] Rinaldi, I., Brons, S., Gordon, J., Panse, R., Voss, B., Jäkel, O., and Parodi, K. (2013). Experimental characterization of a prototype detector system for carbon ion radio-graphy and tomography. Physics in medicine and biology, 58(3) :413–427. PMID : 23296259. [Cité p.67](#)
- [Rit et al., 2013] Rit, S., Dedes, G., Freud, N., Sarrut, D., and Létang, J. M. (2013). Filtered backprojection proton CT reconstruction along most likely paths. Medical physics, 40(3) :031103. PMID : 23464283. [Cité p.67](#)
- [Robertson et al., 2011] Robertson, D., Polf, J. C., Peterson, S. W., Gillin, M. T., and Beddar, S. (2011). Material efficiency studies for a compton camera designed to measure characteristic prompt gamma rays emitted during proton beam radiotherapy. Physics in medicine and biology, 56(10) :3047–3059. [Cité p.49 et 51](#)
- [Roellinghoff, 2014] Roellinghoff, F. (2014). Design and Implementation of a Prompt-Gamma Camera for Real-Time Monitoring of Ion Beam Therapy. PhD thesis, Université Claude Bernard - Lyon I (thèse confidentielle). [Cité p.22, 37, 38, 40, et 59](#)

- [Roellinghoff et al., 2014] Roellinghoff, F., Benilov, A., Dauvergne, D., Dedes, G., Freud, N., Janssens, G., Krimmer, J., Létang, J. M., Pinto, M., Prieels, D., Ray, C., Smeets, J., Stichelbaut, F., and Testa, E. (2014). Real-time proton beam range monitoring by means of prompt-gamma detection with a collimated camera. Physics in Medicine and Biology, 59(5) :1327–1338. Cité p.14, 20, 22, 26, et 59
- [Roellinghoff et al., 2011] Roellinghoff, F., Richard, M.-H., Chevallier, M., Constanzo, J., Dauvergne, D., Freud, N., Henriquet, P., Le Foulher, F., Létang, J., Montarou, G., Ray, C., Testa, E., Testa, M., and Walenta, A. (2011). Design of a compton camera for 3D prompt- γ imaging during ion beam therapy. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, 648(Supplement 1) :S20–S23. Cité p.43 et 51
- [Rossi, 1959] Rossi, H. H. (1959). Specification of radiation quality. Radiation Research, 10(5) :522. Cité p.77
- [Rossi, 1960] Rossi, H. H. (1960). Spatial distribution of energy deposition by ionizing radiation. Radiation Research Supplement, 2 :290. Cité p.77
- [Russo, 2011] Russo, G. (2011). Development of a radiobiological database for carbon treatment planning system. PhD thesis, UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TORINO. Cité p.110
- [Sadrozinski et al., 2013] Sadrozinski, H., Johnson, R., Macafee, S., Plumb, A., Steinberg, D., Zatserklyaniy, A., Bashkirov, V., Hurley, R., and Schulte, R. (2013). Development of a head scanner for proton CT. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, 699 :205–210. Cité p.66
- [Schaffner, 1997] Schaffner, B. (1997). Range precision of therapeutic proton beams. Dissertation, 25(8) :1555. Cité p.5
- [Schlegel et al., 2006] Schlegel, W., Bortfeld, T., and Grosu, A.-L. (2006). New technologies in radiation oncology. New Technologies in Radiation Oncology, Edited by W. Schlegel, T. Bortfeld, and A.-L. Grosu. 2006 XIV, 460 p. 299 figs in 416 sep. illus., 246 in color, 39 tabs 3-540-00321-5. Berlin : Springer, 2006., -1. Cité p.5
- [Schöffel et al., 2007] Schöffel, P. J., Harms, W., Sroka-Perez, G., Schlegel, W., and Karger, C. P. (2007). Accuracy of a commercial optical 3D surface imaging system for realignment of patients for radiotherapy of the thorax. Physics in Medicine and Biology, 52(13) :3949–3963. Cité p.35
- [Scholz et al., 1997] Scholz, M., Kellerer, A. M., Kraft-Weyrather, W., and Kraft, G. (1997). Computation of cell survival in heavy ion beams for therapy. the model and its approximation. Radiation and environmental biophysics, 36(1) :59–66. PMID : 9128899. Cité p.77 et 78
- [Seo et al., 2011] Seo, H., Park, J. H., Ushakov, A., Kim, C. H., Kim, J. K., Lee, J. H., Lee, C. S., and Lee, J. S. (2011). Experimental performance of double-scattering compton camera with anthropomorphic phantom. Journal of Instrumentation, 6(01) :C01024. Cité p.49 et 51
- [Shakirin et al., 2011] Shakirin, G., Braess, H., Fiedler, F., Kunath, D., Laube, K., Parodi, K., Priegnitz, M., and Enghardt, W. (2011). Implementation and workflow for PET monitoring of therapeutic ion irradiation : a comparison of in-beam, in-room, and off-line techniques. Physics in Medicine and Biology, 56(5) :1281–1298. Cité p.6
- [Sihver et al., 1993] Sihver, L., Tsao, C., Silberberg, R., Kanai, T., and Barghouty, A. (1993). Total reaction and partial cross section calculations in proton-nucleus ($z_t \leq 26$) and nucleus-nucleus reactions (z_p and $z_t \leq 26$). Physical Review C, 47(3) :1225–1236. Cité p.10
- [Smeets, 2012] Smeets, J. (2012). Prompt gamma imaging with a slit camera for real time range control in particle therapy. PhD thesis, Ecole polytechnique de Bruxelles. Cité p.19

- [Smeets et al., 2012] Smeets, J., Roellinghoff, F., Prieels, D., Stichelbaut, F., Benilov, A., Busca, P., Fiorini, C., Peloso, R., Basilavecchia, M., Frizzi, T., Dehaes, J. C., and Dubus, A. (2012). Prompt gamma imaging with a slit camera for real-time range control in proton therapy. *Physics in medicine and biology*, 57(11) :3371–3405. PMID : 22572603. Cité p.11, 12, et 26
- [Stepan and Davidkova, 2008] Stepan, V. and Davidkova, M. (2008). Impact of oxygen concentration on yields of DNA damages caused by ionizing radiation. *Journal of Physics : Conference Series*, 101(1) :012015. Cité p.80
- [Stichelbaut, 2003] Stichelbaut, F. /-and Jongen, Y. (2003). Verification of the proton beam position in the patient by the detection of prompt gamma-rays emission. *39th Meeting of the Particle Therapy Co-Operative Group (San Francisco, CA)*. Cité p.7
- [Tashima et al., 2012] Tashima, H., Yamaya, T., Yoshida, E., Kinouchi, S., Watanabe, M., and Tanaka, E. (2012). A single-ring OpenPET enabling PET imaging during radiotherapy. *Physics in Medicine and Biology*, 57(14) :4705. Cité p.6
- [Testa et al., 2009] Testa, E., Bajard, M., Chevallier, M., Dauvergne, D., Le Foulher, F., Freud, N., Létang, J., Poizat, J., Ray, C., and Testa, M. (2009). Dose profile monitoring with carbon ions by means of prompt- γ measurements. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B : Beam Interactions with Materials and Atoms*, 267 :993–996. Cité p.13 et 16
- [Testa et al., 2008] Testa, E., Bajard, M., Chevallier, M., Dauvergne, D., Le Foulher, F., Freud, N., Létang, J. M., Poizat, J. C., Ray, C., and Testa, M. (2008). Monitoring the bragg peak location of 73 MeV/u carbon ions by means of prompt γ -ray measurements. *Applied Physics Letters*, 93(9) :093506–093506–3. Cité p.13, 17, et 18
- [Testa et al., 2010] Testa, M., Bajard, M., Chevallier, M., Dauvergne, D., Freud, N., Henriquet, P., Karkar, S., Le Foulher, F., Létang, J. M., Plescak, R., Ray, C., Richard, M.-H., Schardt, D., and Testa, E. (2010). Real-time monitoring of the bragg-peak position in ion therapy by means of single photon detection. *Radiation and Environmental Biophysics*, 49(3) :337–343. PMID : 20352439. Cité p.14, 15, 17, et 26
- [Testa et al., 2013] Testa, M., Verburg, J. M., Rose, M., Min, C. H., Tang, S., Bentefour, E. H., Paganetti, H., and Lu, H.-M. (2013). Proton radiography and proton computed tomography based on time-resolved dose measurements. *Physics in medicine and biology*, 58(22) :8215–8233. PMID : 24200989. Cité p.67
- [Thirolf et al., 2014] Thirolf, P., Lang, C., Aldawood, S., v.d. Kolff, H., Maier, L., Schaart, D., and Parodi, K. (2014). Development of a compton camera for online range monitoring of laser-accelerated proton beams via prompt-gamma detection. *EPJ Web of Conferences*, 66 :11036. Cité p.49 et 51
- [Tobias et al., 1977] Tobias, C., Benton, E., Capp, M., Chatterjee, A., Cruty, M., and Henke, R. (1977). Particle radiography and autoactivation. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, 3 :35–44. Cité p.6
- [Tomita et al., 1997] Tomita, H., Kai, M., Kusama, T., and Ito, A. (1997). Monte carlo simulation of physicochemical processes of liquid water radiolysis. the effects of dissolved oxygen and OH scavenger. *Radiation and environmental biophysics*, 36(2) :105–116. PMID : 9271798. Cité p.80
- [Tomitani et al., 2003] Tomitani, T., Pawelke, J., Kanazawa, M., Yoshikawa, K., Yoshida, K., Sato, M., Takami, A., Koga, M., Futami, Y., Kitagawa, A., Urakabe, E., Suda, M., Mizuno, H., Kanai, T., Matsuura, H., Shinoda, I., and Takizawa, S. (2003). Washout studies of ^{11}C

- in rabbit thigh muscle implanted by secondary beams of HIMAC. Physics in Medicine and Biology, 48(7) :875–889. [Cité p.6](#)
- [van Herk et al., 2000] van Herk, M., Remeijer, P., Rasch, C., and Lebesque, J. V. (2000). The probability of correct target dosage : dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. International Journal of Radiation Oncology * Biology * Physics, 47(4) :1121–1135. PMID : 10863086. [Cité p.5](#)
- [Verburg et al., 2013] Verburg, J. M., Riley, K., Bortfeld, T., and Seco, J. (2013). Energy- and time-resolved detection of prompt gamma-rays for proton range verification. Physics in medicine and biology, 58(20) :L37–49. PMID : 24077338. [Cité p.10](#), [24](#), et [26](#)
- [Weyrather et al., 1999] Weyrather, W., Ritter, S., Scholz, M., and Kraft, G. (1999). RBE for carbon track-segment irradiation in cell lines of differing repair capacity. Int. J. Radiat. Biol., 75(11) :1357–1364. [Cité p.104](#), [108](#), et [112](#)
- [Williams, 2004] Williams, D. C. (2004). The most likely path of an energetic charged particle through a uniform medium. Physics in Medicine and Biology, 49(13) :2899. [Cité p.65](#)
- [Wulf et al., 1985] Wulf, H., Kraft-Weyrather, W., Miltenburger, H. G., Blakely, E. A., Tobias, C. A., and Kraft, G. (1985). Heavy-ion effects on mammalian cells : Inactivation measurements with different cell lines. Radiat. Res., 104(2s) :S122–S134. [Cité p.108](#)
- [Yamaguchi et al., 2012] Yamaguchi, M., Torikai, K., Kawachi, N., Shimada, H., Satoh, T., Nagao, Y., Fujimaki, S., Kokubun, M., Watanabe, S., Takahashi, T., Arakawa, K., Kamiya, T., and Nakano, T. (2012). Beam range estimation by measuring bremsstrahlung. Physics in Medicine and Biology, 57(10) :2843–2856. [Cité p.10](#)
- [Zhou et al., 2006] Zhou, G., Kawata, T., Furusawa, Y., Aoki, M., Hirayama, R., Ando, K., and Ito, H. (2006). Protective effects of melatonin against low- and high-LET irradiation. J. Radiat. Res., 47(2) :175–181. [Cité p.108](#)

Communications

- [1] B. Braunn, M. Labalme, G. Ban, M. Chevallier, J. Colin, D. Cussol, D. Dauvergne, J.m. Fontbonne, F. Haas, A. Guertin, D. Lebhertz, F. Le Foulher, C. Pautard, C. Ray, M. Rousseau, M.d. Salsac, L. Stuttge, E. Testa, and M. Testa. Nuclear reaction measurements of 95MeV/u ^{12}C interactions on PMMA for hadrontherapy. Nuclear Instruments & Methods in Physics Research, Section B (Beam Interactions with Materials and Atoms), 269(22) :2676–2684, 2011. 269. Cité p.9
- [2] E. Testa, M. Bajard, M. Chevallier, D. Dauvergne, F. Le Foulher, N. Freud, J. M Létang, J. C Poizat, C. Ray, and M. Testa. Monitoring the bragg peak location of 73 MeV/u carbon ions by means of prompt γ -ray measurements. Applied Physics Letters, 93(9) :093506–093506–3, 2008. Cité p.13, 17, et 18
- [3] E. Testa, M. Bajard, M. Chevallier, D. Dauvergne, F. Le Foulher, N. Freud, J.M. Létang, J.C. Poizat, C. Ray, and M. Testa. Dose profile monitoring with carbon ions by means of prompt- γ measurements. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B : Beam Interactions with Materials and Atoms, 267 :993–996, 2009. Cité p.13 et 16
- [4] M. Testa, M. Bajard, M. Chevallier, D. Dauvergne, N. Freud, P. Henriquet, S. Karkar, F. Le Foulher, J. M. Létang, R. Plescak, C. Ray, M.-H. Richard, D. Schardt, and E. Testa. Real-time monitoring of the bragg-peak position in ion therapy by means of single photon detection. Radiation and Environmental Biophysics, 49(3) :337–343, 2010. PMID : 20352439. Cité p.14, 15, 17, et 26
- [5] M. Pinto, M. De Rydt, D. Dauvergne, G. Dedes, N. Freud, J. Krimmer, J. M. Létang, C. Ray, E. Testa, and M. Testa. Monitoring of hadron therapy : correlation between density variations in the target and the prompt-gamma profile. Submitted to New Journal of Physics, TBS. Cité p.14, 19, et 20
- [6] Mauro Testa. Physical measurements for ion range verification in charged particle therapy. PhD thesis, Université Claude Bernard - Lyon I, October 2010. Cité p.14
- [7] J. Krimmer, M. Chevallier, J. Constanzo, D. Dauvergne, M. De Rydt, G. Dedes, N. Freud, P. Henriquet, C. La Tessa, J. M. Létang, R. Plescak, M. Pinto, C. Ray, V. Reithinger, M.-H. Richard, F. Roellinghoff, C. Schuy, E. Testa, M. Testa, and M. Vanstalle. Collimated prompt gamma TOF measurements with multi-slit multi-detector configurations. To be submitted to Journal of Instrumentation, TBS. Cité p.14
- [8] F Roellinghoff, A Benilov, D Dauvergne, G Dedes, N Freud, G Janssens, J Krimmer, J M Létang, M Pinto, D Prieels, C Ray, J Smeets, F Stichelbaut, and E Testa. Real-time proton beam range monitoring by means of prompt-gamma detection with a collimated camera. Physics in Medicine and Biology, 59(5) :1327–1338, 2014. Cité p.14, 20, 22, 26, et 59

- [9] M.-H. Richard. Conception d'une caméra Compton pour le contrôle en ligne en hadronthérapie. PhD thesis, Université Claude Bernard - Lyon I, September 2012. Cité p.14, 42, 43, 49, et 41
- [10] F. Roellinghoff. Design and Implementation of a Prompt-Gamma Camera for Real-Time Monitoring of Ion Beam Therapy. PhD thesis, Université Claude Bernard - Lyon I (thèse confidentielle), 2014. Cité p.22, 37, 38, 40, et 59
- [11] M. Pinto, D. Dauvergne, N. Freud, J. Krimmer, J. M. Létang, C. Ray, F. Roellinghoff, E. Testa, and M. Testa. Absolute prompt-gamma yield measurements for ion beam therapy monitoring. to be submitted to PMB, TBS. Cité p.24, 25, et 26
- [12] E. Testa and P. Dauvergne. Status review of ion therapy monitoring by means of prompt secondary radiation. In Hadrontherapy Workshop, IEEE NSS-MIC, Seoul, 2013. Cité p.26
- [13] Fabrice Le Foulher. Simulations Monte Carlo et mesures de l'émission de gamma prompts appliquées au contrôle en ligne en hadronthérapie. PhD thesis, Université Claude Bernard - Lyon I, October 2010. Cité p.27, 28, et 29
- [14] F. Le Foulher, M. Bajard, M. Chevallier, D. Dauvergne, N. Freud, P. Henriquet, S. Karkar, J. M Letang, L. Lestand, R. Plescak, C. Ray, D. Schardt, E. Testa, and M. Testa. Monte carlo simulations of prompt-gamma emission during carbon ion irradiation. IEEE Transactions on Nuclear Science, 57(5) :2768â2772, 2010. Cité p.27
- [15] G. Dedes, D. Dauvergne, M. De Rydt, N. Freud, J. Krimmer, J.-M. Letang, M. Pinto, C. Ray, and E. Testa. Monte carlo nuclear models evaluation and improvements for real-time prompt gamma ray monitoring in proton and carbon therapy. In IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (NSS/MIC), 2012. Cité p.32
- [16] G. Dedes, M. Pinto, D. Dauvergne, N. Freud, J. Krimmer, J. M. Létang, C. Ray, and E. Testa. Assessment and improvements of geant4 hadronic models in the context of prompt-gamma hadrontherapy monitoring. Physics in Medicine and Biology, 59(7) :1747, April 2014. Cité p.32 et 34
- [17] C. Robert, G. Dedes, G. Battistoni, T. T. Böhlen, I. Buvat, F. Cerutti, M. P. W. Chin, A. Ferrari, P. Gueth, C. Kurz, L. Lestand, A. Mairani, G. Montarou, R. Nicolini, P. G. Ortega, K. Parodi, Y. Prezado, P. R. Sala, D. Sarrut, and E. Testa. Distributions of secondary particles in proton and carbon-ion therapy : a comparison between GATE/Geant4 and FLUKA monte carlo codes. Physics in Medicine and Biology, 58(9) :2879, May 2013. Cité p.33
- [18] F. Roellinghoff, M. Pinto, E. Testa, N. Freud, and J. Smeets. An apparatus for particle therapy verification comprising a collimator with multiple preferably parallel openings. (Brevet déposé le 5 mai 2014). Cité p.40
- [19] F. Roellinghoff, M.-H. Richard, M. Chevallier, J. Constanzo, D. Dauvergne, N. Freud, P. Henriquet, F. Le Foulher, J.M. Létang, G. Montarou, C. Ray, E. Testa, M. Testa, and A.H. Walenta. Design of a compton camera for 3D prompt- γ imaging during ion beam therapy. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, 648(Supplement 1) :S20–S23, 2011. Cité p.43 et 51
- [20] M. H Richard, M. Dahoumane, D. Dauvergne, M. De Rydt, G. Dedes, N. Freud, J. Krimmer, J.-M. Letang, X. Lojacono, V. Maxim, G. Montarou, C. Ray, F. Roellinghoff, E. Testa, and A.H. Walenta. Design study of the absorber detector of a compton camera for on-line

- control in ion beam therapy. IEEE Transactions on Nuclear Science, 59(5) :1850–1855, 2012. Cité p.43, 45, et 44
- [21] J.-L. Ley, C. Abellan, J.-P. Cachemiche, M. Dahoumane, D. Dauvergne, N. Freud, B. Joly, J. Krimmer, L. Lestand, J. M. Letang, H. Mathez, V. Maxim, G. Montarou, C. Ray, M.-H. Richard, E. Testa, and Y. Zoccarato. Development of a time-of-flight compton camera for online control of ion therapy. 2014. Cité p.44, 47, 45, et 46
- [22] M.-H. Richard, M. Chevallier, D. Dauvergne, N. Freud, P. Henriquet, F. Le Foulher, J. M. Létang, G. Montarou, C. Ray, F. Roellinghoff, E. Testa, M. Testa, and A. H. Walenta. Design guidelines for a double scattering compton camera for prompt-gamma imaging during ion beam therapy : A monte carlo simulation study. IEEE Transactions on Nuclear Science, 58(1) :87–94, 2011. Cité p.42, 49, et 51
- [23] X. Lojacono, M.-H. Richard, J.-L. Ley, E. Testa, C. Ray, N. Freud, J.M. Létang, D. Dauvergne, V. Maxim, and R. Prost. Low statistics reconstruction of the compton camera point spread function in 3d prompt-*gamma* imaging of ion beam therapy. IEEE Transactions on Nuclear Science, 60(5), 10/2013 2013. Cité p.51 et 49
- [24] J. Krimmer, L. Caponetto, M. Dahoumane, D. Dauvergne, M. De Rydt, R. Della Negra, S. M. Deng, J.-L. Ley, H. Mathez, C. Ray, V. Reithinger, E. Testa, and Y. Zoccarato. Real-time online monitoring of the ion range : an update on the beam tagging hodoscope. In ICTR-PHE, 2014. Cité p.54 et 55
- [25] P. Henriquet, E. Testa, M. Chevallier, D. Dauvergne, G. Dedes, N. Freud, J. Krimmer, J. M. Létang, C. Ray, M.-H. Richard, and F. Sauli. Interaction vertex imaging (IVI) for carbon ion therapy monitoring : a feasibility study. Physics in Medicine and Biology, 57(14) :4655–4669, 2012. Cité p.55, 56, 57, et 58
- [26] C. Ray, V. Reithinger, J. Baudot, S. Brons, D. Dauvergne, G. Dedes, P. Henriquet, J. Krimmer, K. Parodi, I. Rinaldi, M. De Rydt, E. Testa, and M. Winter. Proton interaction vertex imaging with silicon-pixel CMOS telescopes for carbon therapy quality control. In IEEE NSS-MIC, Anaheim, 2012. Cité p.58 et 57
- [27] V. Reithinger, J. Baudot, S. Brons, D. Dauvergne, G. Dedes, J. Krimmer, C. La Tessa, K. Parodi, A. L. Pequegnot, R. Plescak, C. Ray, I. Rinaldi, M. De Rydt, E. Testa, M. Vans-talle, and M. Winter. Proton interaction vertex imaging with silicon-pixel CMOS telescopes for carbon therapy quality control. In 52th PTCOG, Anaheim, 2013. Cité p.58 et 57
- [28] R. Rescigno, V. Reithinger, C. Ray, J. Baudot, S. Brons, D. Dauvergne, D. Juliani, J. Krimmer, K. Parodi, I. Rinaldi, M. Rousseau, E. Testa, M. Winter, and C. Finck. Proton interaction vertex imaging with silicon-pixel CMOS telescopes for carbon therapy quality control. In ICTR-PHE, Geneva, 2014. Cité p.58
- [29] V. Reithinger, J. Baudot, S. Brons, D. Dauvergne, G. Dedes, J. Krimmer, C. La Tessa, K. Parodi, A. L. Pequegnot, R. Plescak, C. Ray, I. Rinaldi, M. De Rydt, E. Testa, M. Vans-talle, and M. Winter. Proton interaction vertex imaging with silicon-pixel CMOS telescopes for carbon therapy quality control. to be submitted to Physics in Medecine and Biology, TBS. Cité p.59 et 58
- [30] P. Gueth, D. Dauvergne, N. Freud, J. M. Létang, C. Ray, E. Testa, and D. Sarrut. Machine learning-based patient specific prompt-gamma dose monitoring in proton therapy. Physics in medicine and biology, 58(13) :4563–4577, July 2013. PMID : 23771015. Cité p.61 et 62
- [31] M. Beuve, A. Colliaux, D. Dabli, D. Dauvergne, B. Gervais, G. Montarou, and E. Testa. Statistical effects of dose deposition in track-structure modelling of radiobiology efficiency.

- Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B : Beam Interactions with Materials and Atoms, 267(6) :983â988, 2009. Cité p.79, 81, 83, 85, 87, 89, et 77
- [32] L. Chollier. Modélisation biophysique de l'interaction d'ions rapides avec la matière biologique : application à l'hadronthérapie. PhD thesis, Université Lyon 1 (manuscrit confidentiel), 2012. Cité p.110, 111, 112, et 108

A Contrôle de l'hadronthérapie

A.1 Prompt γ -ray monitoring (APL 2008)

E. Testa, M. Bajard, M. Chevallier, D. Dauvergne, F. Le Foulher, N. Freud, J. M. Létang, J.-C. Poizat, C. Ray and M. Testa, Monitoring the bragg peak location of 73 MeV/u carbon ions by means of prompt γ -ray measurements, Applied Physics Letters, 93(9)093506, 2008

Monitoring the Bragg peak location of 73 MeV/u carbon ions by means of prompt γ -ray measurements

E. Testa,^{1,a)} M. Bajard,¹ M. Chevallier,¹ D. Dauvergne,¹ F. Le Foulher,¹ N. Freud,² J.-M. Létang,² J.-C. Poizat,¹ C. Ray,¹ and M. Testa¹

¹Université de Lyon, F-69622 Lyon, France; Université Lyon 1 and CNRS/IN2P3, UMR 5822, IPNL, 69622 Villeurbanne, France

²Nondestructive Testing Using Ionizing Radiation (CNDRI) Laboratory, INSA-Lyon, 69621 Villeurbanne Cedex, France

(Received 19 May 2008; accepted 5 August 2008; published online 3 September 2008)

By means of a time-of-flight technique, we measured the longitudinal profile of prompt γ -rays emitted by 73 MeV/u ^{13}C ions irradiating a polymethyl methacrylate target. This technique allowed us to minimize the shielding against neutrons and scattered γ -rays, and to correlate prompt gamma emission to the ion path. This correlation, together with a high counting rate, paves the way toward real-time monitoring of the longitudinal dose profile during ion therapy treatments. Moreover, the time correlation between the prompt gamma detection and the transverse position of the incident ions measured by a beam monitor can provide real-time three dimensional control of the irradiation. © 2008 American Institute of Physics. [DOI: 10.1063/1.2975841]

When interacting with matter, fast protons or light ions deposit a maximum energy density in a region localized at the end of their path (the Bragg peak). The longitudinal and lateral dispersions of beams with energies above tens of MeV/u remain small, even for ranges of several centimeters. Moreover, at the Bragg peak, the biological effectiveness, i.e., the ability of ionizing projectiles to induce cellular death, is much higher for ions than for photons. This makes ion therapy highly competitive in the treatment of tumors, thus accounting for the recent worldwide development of medical ion accelerators. Another particularity of hadrontherapy originates in the important part played by nuclear reactions. On the one hand, such reactions induce a dispersion of the deposited dose by nuclear fragments and the associated radiations.^{1,2} On the other hand, the *in situ* control of the dose deposited by the primary beam is made possible by the detection of radiations from nuclear reactions. For instance, positron emission tomography (PET) is used to determine the annihilation distributions of β^+ particles emitted by the radionuclides activated during irradiation.³ After irradiation, these distributions are compared to those calculated by dedicated Monte Carlo simulations in order to control the treatment. Not only PET but also prompt- γ radiation detection may be regarded as a promising technique to monitor (in real time) the dose during ion irradiation treatments, since, in much less than a nanosecond following the ion beam impact, γ -rays and neutrons are emitted by excited nuclei with a high probability every time that nuclear fragmentation occurs. Thus prompt radiation may be used to monitor the dose inside a patient, provided the fragmentation probability along the path is clearly known. Moreover, the emission profile of prompt radiation is closely correlated to the primary beam range, since fragmentation occurs all along this path. Thus, it would be possible not only to measure the total dose but also to determine its longitudinal distribution. The monitoring of hadrontherapy obviously requires three-dimensional (3D) cartography of the dose,

which could be obtained quite easily by a time correlation between the γ -ray detection and the determination of each incident ion transverse position. Technically, prompt- γ detection requires that radiations coming directly from the ion track be discriminated from those scattered in the surrounding matter, namely, elastically and inelastically scattered neutrons and Compton-scattered γ -rays. Recently, Min *et al.*⁴ studied the longitudinal distribution profile of prompt γ -rays resulting from target nuclei fragmentation induced by proton impacts on thick targets, using a collimated scanner detection setup. They found that information on the ion range can be obtained for proton energies up to 200 MeV. In the present study we propose to extend this work to carbon ion beams, which involves both target- and projectile-nuclei fragmentations. We improve the detection technique by using combined time-of-flight (TOF) and energy discrimination techniques. More importantly, we obtain an estimate of the measured γ -ray yield, proving the feasibility of the method for the on-line monitoring of irradiations.

Simulation codes, such as GEANT4,⁵ can provide useful figures in this case. One may expect an inelastic collision rate of 5–10% for incident 73 MeV/u carbon ions irradiating a plastic target, with a typical emission rate of approximately two γ photons and three neutrons for each reaction. The energy spectrum of photons ranges from a few tens of keV up to roughly 20 MeV, and neutron velocities from zero to approximately the projectile velocity, i.e., about one-third of the speed of light. Thus, using a γ -ray detector at a sufficiently large distance from the target, it is possible to distinguish clearly between γ photons and neutrons by means of a TOF technique.

The experiment, performed at the GANIL facility (Caen, France), used a beam of 73 MeV/u $^{13}\text{C}^{6+}$ ions. The ^{13}C and ^{12}C ions present the same fragmentation cross sections and the same yield of gamma-ray emission within 10%. The use of ^{13}C only leads to an increase in the neutron emission yield corresponding to the additional neutron.⁵ The beam was pulsed (beam pulses of ~ 1 ns every 80 ns), and the intensity on the target was set to approximately 1 nA in order to mini-

^{a)}Electronic mail: testa@ipnl.in2p3.fr.

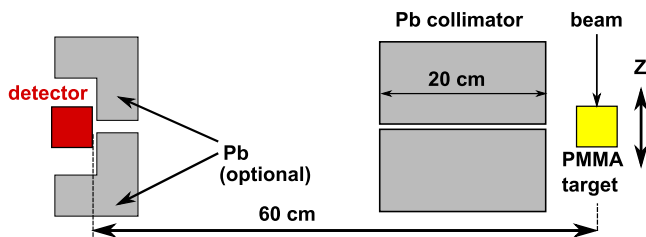


FIG. 1. (Color online) Diagram of the experimental setup.

mize the acquisition time. Figure 1 shows a diagram of the detection setup. The beam impinged on a polymethyl methacrylate (PMMA) cubic target (10 cm edge), which could be translated along the direction of the beam.

The main detector, a cylindrical NaI(Tl) detector of 5 cm in diameter and length, was placed at 90° to the beam direction behind a 20 cm thick lead collimator, with the possibility of adding shielding around the detector according to the tightness of the collimation. The remote target translation allowed us to select the part of the target to be viewed by the collimator. The total dose was monitored with a second NaI(Tl) detector with no collimator, placed at a greater distance (~ 1 m) in order to obtain a counting rate proportional to the beam intensity, almost irrelevant of the target position. This monitor was calibrated with a Faraday cup at higher intensities. A key point of our experiment was the discrimination between detected γ -rays and neutrons by the TOF technique: The difference T between the detection time by the γ -ray detector and a given phase of the rf-signal from the accelerator was measured using a time-to-analog converter. Finally, the deposited energy E and the time T associated with each detected radiation were recorded, along with the number of counts registered by the dose monitor during a run.

On-line monitoring of the dose and position of the Bragg peak during hadrontherapy treatment requires high counting rates and a comfortable signal-to-background ratio, together with a spatial resolution in the order of a few millimeters. Thus, in order to obtain a distribution of prompt radiations that meets these requirements, both the detection and shielding geometries and the off-line event selections were tuned as follows: (i) the target-to-main detector distance and the collimator slit were set to 60 cm and 2 mm, respectively; and (ii) off-line, the detected radiations were selected as a function of the energy they deposited in the detector and of their TOF. In Fig. 2 we show the TOF spectra and, in the inset, we show a typical energy spectrum. The shape of energy spectra is relatively independent of the geometry of the setup. The only visible peak, at 511 keV, is mainly due to pair creation by high energy photons, followed by positron annihilation. Other peaks corresponding to detector activation or natural background could be observed with high resolution detectors such as germanium detectors.⁶ Nevertheless, the observed energy spectrum is dominated by a continuous component corresponding to gamma-rays emitted before equilibrium is reached in highly excited matter.⁷ It is to be noted that an acquisition time of a few minutes (the order of the lifetime of the main β^+ emitters) is necessary to observe the annihilation of β^+ emitted by radionuclides (mainly ^{11}C), and that this acquisition has to be started about one 100 ns after the beam impact to eliminate prompt radiation. Because of these constraints, the PET acquisition used to control hadrontherapy is

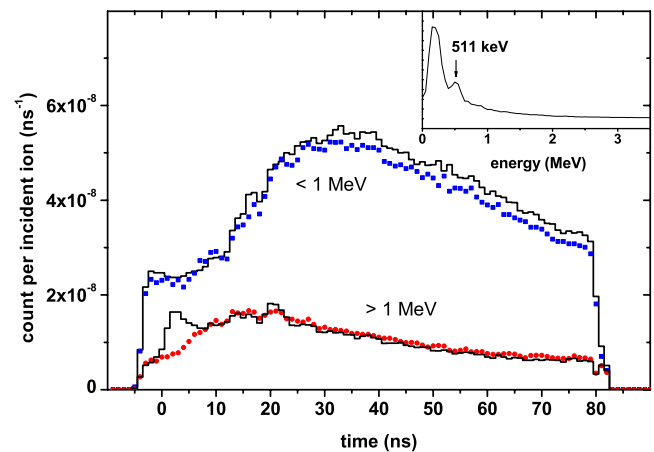


FIG. 2. (Color online) TOF spectra measured for two target locations Z and for two selections on energy E deposited in a scintillator: $Z=8$ mm (line) $Z=26$ mm (dots), $E < 1$ MeV, and $E > 1$ MeV. Origin of time scale: ion impact on target. Inset: measured energy spectrum.

performed during the irradiation between the beam extraction bunches⁸ and prolonged for a few minutes after the treatment.

While the shape of the energy spectrum is virtually independent of the geometry of the setup, the TOF spectrum depends strongly on the target-to-detector distance and on the part of the ion path observed in the target. Figure 2 presents the TOF spectra measured when the collimated detector views two zones of the target (respectively, in the middle of the ion path and 12 mm beyond the Bragg peak region) for two selections of energy E deposited in the scintillator (above and below 1 MeV). If we first consider the TOF spectrum obtained with the energy selection $E > 1$ MeV, for both Z target positions we observe, as expected, a broad TOF distribution due to detected massive particles (mainly neutrons). When the detector is aimed at a region within the ion path, we observe an additional narrow component corresponding to prompt radiation, i.e., to photons. For this target position and with this selection of the measured energy deposition, the value of the peak-to-continuum ratio is approximately 1. With the energy selection $E < 1$ MeV, the TOF distributions measured at the two locations are very similar, and are completely dominated by neutrons. Figure 3 gives the detection rates as a function of the longitudinal position Z obtained for two different TOF selections: the prompt gamma peak and a neutron selection. We selected energies $E > 1$ MeV in both cases; this selection corresponds to the best compromise between the counting statistics of the events selected and the signal-to-background ratio. The ion range was determined by measuring the length of the darkened area of the irradiated target (see photograph of an irradiated sample at the bottom of Fig. 3). The dose accumulated by this sample is quite high ($>10^5$ Gy), and thus the damage is clearly visible. The yellowish damaged zone is darker at the Bragg peak location, with a very sharp edge at 14 mm. Up to 1 cm beyond this edge, it is possible to distinguish an extension of damage due to light particles. When the profiles in the two images are compared, it can be observed that the prompt gamma yield is strongly correlated to the ion path in the target, whereas the neutron detection profile is almost flat (the lead collimator does not allow the filtration of neutrons), and that the highest signal-to-background ratio is around 3 at

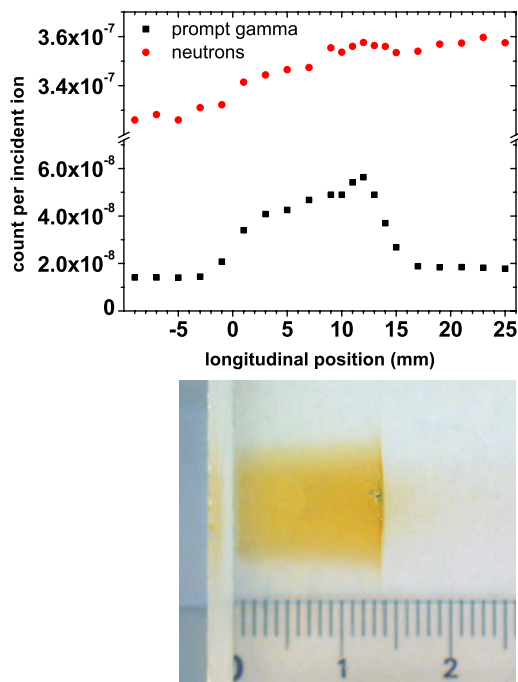


FIG. 3. (Color online) Upper part: detection rates ($E > 1$ MeV) as a function of longitudinal position of target, obtained for two different TOF ranges: $2 < T < 10$ ns (prompt γ -rays, squares) and $T > 10$ ns (neutrons, circles). Bottom image: scaled photograph of the irradiated PMMA sample.

the Bragg peak location. One of the striking features of the photon detection profile is, in fact, the enhancement observed when the detector is targeted on the Bragg peak location. This can be partly attributed to a possible increase in fragmentation cross sections when the ion energy decreases⁹ and, more probably, to the effect of relatively long radiative decay times of excited fragments. Simulations have shown that the observed profile could be reproduced assuming an average radiative decay time of a few tens of picoseconds, allowing a large fraction of the excited fragments to halt before emitting a γ photon.

This study shows that measured prompt radiation yields are extremely promising with a view to designing an on-line monitor of the ion path during ion therapy, since, with our detection setup, we observed approximately 10^{-7} prompt gamma per carbon ion for a range of 14 mm in PMMA. In the present case, the fraction of the azimuth covered by the detector is only 1.3%, and only one angle of observation (perpendicular to the beam direction) is used. The solid angle could therefore be increased by two orders of magnitude, and higher counting rates could be obtained by observing a larger zone of the target, since the geometry of the collimator used here aimed at optimized spatial resolution at the Bragg peak

location with a tight collimation. Observation at several angles with respect to the beam direction may also increase the solid angle of detection considerably. The intrinsic efficiency of the detector can also be improved, as well as the discrimination between neutrons and photons [NaI(Tl) detectors are not the best suited]. Depending on tumor depth, between 10^6 and 10^7 ions are required to treat a 1 cm^3 tumor during one irradiation session delivering a 1–2 Gy equivalent dose,¹⁰ and thus on-line control with prompt radiation seems realistic. The present study also demonstrates that TOF selection is effective in discriminating γ -rays from neutrons, which, in turn, makes radiation shielding requirements less stringent, and allows high detection efficiency. The time structure of the GANIL pulsed beam is an ideal case. For other kinds of beams, for example, ion beams delivered by synchrotrons with relatively long pulses of typically 80 ns, the TOF technique makes it possible to decrease the integrated background proportionally to the ratio between the prompt gamma time window and the average time separating two consecutive incident ions. In this case, the time reference should be given by a segmented detector (e.g., a hodoscope), which could, moreover, enable the monitoring of 3D dose cartography by coupling its measurement of the incident ion transverse position with our experimental setup.

Within the framework of the PNRH (French Hadrontherapy National Research Programme), the GDR MI2B research network (supported by the French CNRS), and the ETOILE Center for Hadrontherapy, we are now undertaking further studies in order to improve this promising technique of dose monitoring.

¹S. Endo, M. Takada, Y. Onizuka, K. Tanaka, N. Maeda, M. Ishikawa, N. Miyahara, N. Hayabuchi, K. Shizuma, and M. Hoshi, *J. Radiat. Res. (Tokyo)* **48**, 397 (2007).

²K. Gunzert-Marx, D. Schardt, and R. S. Simon, *Radiat. Prot. Dosim.* **110**, 595 (2004).

³W. Enghardt, P. Crespo, F. Fiedler, R. Hinz, K. Parodi, J. Pawelke, and F. Pönisch, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A* **525**, 284 (2004).

⁴C.-H. Min, C.-H. Kim, M.-Y. Youn, and J.-W. Kima, *Appl. Phys. Lett.* **89**, 183517 (2006).

⁵S. Agostinelli, J. Allison, K. Amako, J. Apostolakis, H. Araujo, P. Arce, M. Asai, D. Axen, S. Banerjee, G. Barrand, *et al.*, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A* **506**, 250 (2003).

⁶K. Parodi, P. Crespo, H. Eickhoff, T. Haberer, J. Pawelke, D. Schardt, and W. Enghardt, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A* **545**, 446 (2005).

⁷H. Nifenecker and J. A. Pinston, *Annu. Rev. Nucl. Part. Sci.* **40**, 113 (1990).

⁸P. Crespo, T. Barthel, H. Frais-Köbl, E. Griesmayer, K. Heidel, K. Parodi, J. Pawelke, and W. Enghardt, *IEEE Trans. Nucl. Sci.* **52**, 980 (2005).

⁹W.-Q. Shen, B. Wang, J. Feng, W.-L. Zhan, Y.-T. Zhu, and E.-P. Feng, *Nucl. Phys. A* **491**, 130 (1989).

¹⁰D. Schardt and the Heavy-Ion Therapy Collaboration, *Nucl. Phys. A* **787**, 633c (2004).

A.2 Double scattering compton camera (IEEE 2010)

M.-H Richard, M. Chevallier, D. Dauvergne, F. N. Freud, P. Henriquet, F. Le Foulher, J. M. Létang, G. Montarou, C. Ray, F. Roellinghoff, **E. Testa**, M. Testa and A.H. Walenta, Design Guidelines for a Double Scattering Compton Camera for Prompt- γ Imaging During Ion Beam Therapy : a Monte Carlo Simulation Study, IEEE Transactions on Nuclear Science, 58(1) :87-94, 2011

Design Guidelines for a Double Scattering Compton Camera for Prompt- γ Imaging During Ion Beam Therapy: A Monte Carlo Simulation Study

M.-H. Richard, M. Chevallier, D. Dauvergne, N. Freud, P. Henriquet, F. Le Foulher, J. M. Létang, G. Montarou, C. Ray, F. Roellinghoff, E. Testa, M. Testa, and A. H. Walenta

Abstract—In hadrontherapy in order to fully take advantage of the assets of the ion irradiation, the position of the Bragg peak has to be monitored accurately. Here, we investigate a monitoring method relying on the detection in real time of the prompt γ emitted quasi instantaneously during the nuclear fragmentation processes. Our detection system combines a beam hodoscope and a double scattering Compton camera. The prompt- γ emission points are reconstructed by intersecting the ion trajectories given by the hodoscope and the Compton cones reconstructed with the camera. We propose here to study in terms of point spread function and efficiency the theoretical feasibility of the emission points reconstruction with our set-up in the case of a photon point source in air. First we analyze the nature of all the interactions which are likely to produce an energy deposit in the three detectors of the camera. It is underlined that upper energy thresholds in both scatter detectors are required in order to select mainly Compton events (one Compton interaction in each scatter detector and one interaction in the absorber detector). Then, we study the influence of various parameters such as the photon energy and the inter-detector distances on the Compton camera response. These studies are carried out by means of Geant4 simulations. We use a source with a spectrum corresponding to the prompt- γ spectrum emitted during the carbon ion irradiation of a water phantom. In the current configuration, the spatial resolution of the Compton camera is about 6 mm (Full Width at Half Maximum) and the detection efficiency 10^{-5} . Finally, provided the detection efficiency is increased, the clinical applicability of our system is considered.

Index Terms—Compton camera, Geant4, hadrontherapy, ion beam therapy, prompt gamma.

Manuscript received February 01, 2010; revised June 11, 2010; accepted August 23, 2010. Date of publication October 07, 2010; date of current version February 09, 2011. This work was supported by the Rhône-Alpes Research Program for Hadrontherapy, the ENVISION FP7 project, and Gamhadron ANR project.

M.-H. Richard is with the Université de Lyon, F-69622 Lyon, France, with the Université Lyon 1 and CNRS/IN2P3, UMR 5822, IPNL, F-69622 Villeurbanne, France, and with the INSA-Lyon Laboratory of Nondestructive Testing using Ionizing Radiation (CNDRI), F-69621 Villeurbanne Cedex, France (e-mail: m-h.richard@ipnl.in2p3.fr).

M. Chevallier, D. Dauvergne, P. Henriquet, F. Le Foulher, C. Ray, F. Roellinghoff, E. Testa, and M. Testa are with the Université de Lyon, F-69622 Lyon, France, and also with the Université Lyon 1 and CNRS/IN2P3, UMR 5822, IPNL, F-69622 Villeurbanne, France.

N. Freud and J.M. Létang are with the INSA-Lyon Laboratory of Nondestructive Testing using Ionizing Radiation (CNDRI), F-69621 Villeurbanne Cedex, France.

G. Montarou is with the Clermont Université and CNRS/IN2P3, UMR 6533, LPC Clermont, F-63177 Aubière Cedex, France.

A. H. Walenta is with Uni-Siegen, FB Physik, Emmy-Noether Campus, D-57068 Siegen, Germany.

Color versions of one or more of the figures in this paper are available online at <http://ieeexplore.ieee.org>.

Digital Object Identifier 10.1109/TNS.2010.2076303

I. INTRODUCTION

HADRONTHERAPY is an innovative radiotherapy technique consisting in irradiating tumorous cells with ion beams (currently, protons, or carbon ions). The energy deposited by ions is maximal at the end of their range in matter, which is commonly called the Bragg peak. As a consequence, ion beam therapy is a highly conformational irradiation technique. The therapeutic interest of carbon ions also relies on their high relative biological effectiveness (RBE), especially at the end of their range in the Bragg peak region. Carbon ion irradiations mainly target inoperable or radio-resistant tumors.

The dose actually delivered to the patient corresponds to the dose planned by the physicist only if there is no deviation between the input parameters (patient positioning, patient and tumor morphology, etc.) of the treatment planning system and the corresponding parameters during the irradiation. The accuracy of the treatment planning system itself also limits the accuracy in the dose delivery. To compensate a potential deviation between planned and actual dose delivery, safety margins are applied around the tumor volume during treatment planning. A precise verification of the dose distribution delivered to the patient is also required. Because of the properties of ion beam interactions such as sharpness in the dose delivery and sensitivity to density changes along the beam path, an ion irradiation is much more sensitive to any variation than a photon irradiation. Real time monitoring seems essential because it makes it possible to detect, and then to correct such variations as soon as possible.

The dose monitoring techniques currently used or under development rely on the detection of the secondary particles emitted subsequently to the nuclear fragmentation processes in the patient. The Positron Emission Tomography (PET) technique is used in Germany, in Japan, and in the USA [4], [7], [13]. The success of this technique relies on the good correlation between the annihilation location distribution and the dose distribution. However, it is limited by the low β^+ activity induced by the irradiation, typically 200 Bq Gy $^{-1}$ cm $^{-3}$ for a carbon ion irradiation and 600 Bq Gy $^{-1}$ cm $^{-3}$ for a proton irradiation [4]. This is about ten times lower than activities injected in nuclear medicine applications. This technique is also intrinsically limited by the isotope lifetimes, which are of the order of minutes.

During irradiation, prompt γ are emitted by excited fragments almost instantaneously ($\ll 10^{-12}$ s following the nuclear reactions). They can be considered to be emitted locally, i.e., where

the nuclear fragmentation processes take place. Besides, the correlation between the γ emission profile and the Bragg peak position has been verified experimentally for protons and carbon ions [12], [19], [20].

The dose monitoring technique presented here relies on the detection of these prompt γ . Our previous measurements [19], [20] were performed with a collimated detector. Here the combined use of a double scattering Compton camera with a beam tagging device is investigated. Indeed, using an electronically collimated detector is likely to improve the detection efficiency. The beam tagging device has a dual function. First, it gives a time reference for time of flight measurements performed in order to discriminate the γ signal from the background (neutrons, charged fragments, and scattered γ). Second, it makes it possible to tag the incident ions spatially in the plane transverse to the beam. Therefore, because of the low lateral straggling of ions, it is expected to greatly simplify the reconstruction of the prompt- γ emission image.

The aim of this paper is to present a preliminary design study of the Compton camera carried out with Geant4 [1] simulations. To begin with, we study the Compton camera response in simple conditions (photon point source in air, no patient). The goal is to investigate the efficiency and the spatial resolution and to provide guidelines to help in designing a prototype. A first assessment of the applicability of this camera in the ion beam therapy field is also carried out.

II. SIMULATED SET-UP

A. Double Scattering Compton Camera

Traditionally, a Compton camera consists of one scatter detector and one absorber detector [14]. Photons scatter in the first detector and are absorbed in the second one. Provided photons are totally absorbed in the second detector or their incident energy is known, it is possible, from the measurement of the deposited energies and interaction positions in both detectors, to reconstruct cones containing their incident trajectories. Basically, the photon emission points can be reconstructed by intersecting all these cones. Depending on the considered application, several geometries and several materials for the detectors have been investigated. For instance, the use of two scatter detectors and one absorber detector was investigated [17] in order to improve the camera spatial resolution for nuclear medicine applications. Also, a Compton camera with a gaseous Time Projection Chamber as scatter detector and a pixellated CsI(Tl) scintillator as absorber detector was studied for prompt- γ detection in proton therapy [6].

The Compton camera under study here consists of three position-sensitive and energy-resolved detectors: two silicon scatter detectors and a pixellated LYSO scintillation absorber detector. Because of the characteristics of the prompt- γ spectrum (see Fig. 3), a second scatter detector is required to make a direct analytic reconstruction possible. Indeed, as high energy γ -rays do not deposit all their energy in the camera detectors, the γ energy cannot be deduced by simply adding the deposited energies in the detectors. Concerning the materials chosen for the detectors, while providing excellent spatial and energy resolu-

tions, silicon is a semi-conductor with limited Doppler broadening which is due to the electron momentum distribution [22]. A LYSO absorber provides a high absorption efficiency (for the energy range studied here: 500 keV–20 MeV) and a time resolution good enough for time of flight measurements (1 ns).

B. Beam Hodoscope

The originality of the set-up proposed here relies on the use of a beam hodoscope together with the Compton camera. This hodoscope allows the tagging of the incident ions both spatially (1 mm resolution) and temporally (1 ns resolution) and with a count rate capability of 10^8 ions pulses/s. Such performances can be obtained, for instance, with scintillating fibers. We will see later that the use of the hodoscope greatly simplifies the reconstruction problem. Indeed, it makes it possible to reconstruct each event independently by reducing the reconstruction problem to the intersection between a straight line given by the hodoscope and a cone whereas with a classical Compton camera, several cones are needed to reconstruct the source positions [11].

C. Physics List

All simulations are carried out using Geant4 9.2. The G4LivermorePolarizedComptonModel process is used in order to model Compton scattering accurately, i.e., taking into account Doppler broadening and polarization. These two effects influence the achievable angular resolution in the detectors and the distribution of the azimuthal angle of the photon after the Compton interaction in the second scatter detector [3], respectively. For the other interaction processes, the standard electromagnetic processes of Geant4 are used. The implementation of these processes has been validated by several studies, and good agreement with external reference libraries was found (see, for instance, [2]).

D. Detection System

Fig. 1 summarizes the principle of this camera coupled to a beam hodoscope. Ideally, the prompt- γ emission points are reconstructed from events corresponding to one Compton scattering without energy escape (the recoil electron deposits all its energy in the scatter detector) in each scatter detector and one interaction of the prompt γ in the last detector. In the following, we will refer to these events as true events. For each of these events, the incidence angle of the primary photon can be deduced from the position measurements in the three detectors and the energy measurements in the two scatter detectors from (1)–(5). Note that (1) and (2) do not take into account Doppler broadening. This introduces an error in the reconstruction. ϑ_1 and ϑ_2 are the photon scattering angles in the first and second scatter detectors. E_0 , E_1 , and E_2 are the photon energy values before it reaches the first scatter detector, the second one, and the absorber, respectively. \mathbf{r}_1 , \mathbf{r}_2 , and \mathbf{r}_3 are the interaction positions in the three detectors. ΔE_1 and ΔE_2 are the energies deposited in the two scatter detectors:

$$\cos(\vartheta_1) = 1 - m_e c^2 \left(\frac{1}{E_1} - \frac{1}{E_0} \right) \quad (1)$$

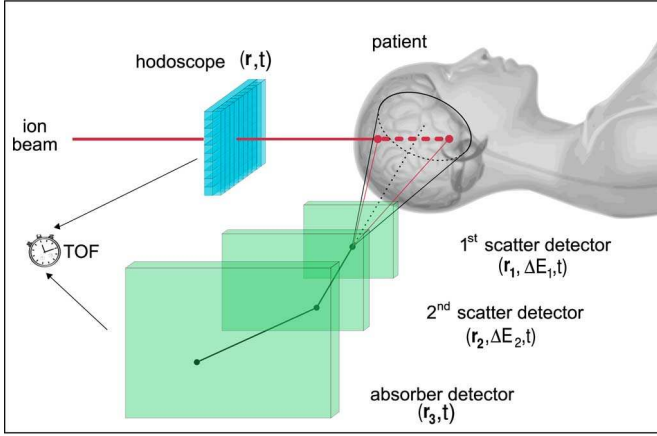


Fig. 1. Configuration of the detection system: the hodoscope tags the carbon ions and the Compton camera (two scatter detectors and one absorber detector) detects the prompt γ emitted subsequently to the nuclear fragmentation processes induced in the patient body.

$$\cos(\vartheta_2) = 1 - m_e c^2 \left(\frac{1}{E_2} - \frac{1}{E_1} \right) \quad (2)$$

$$E_0 = \Delta E_1 + E_1 \quad (3)$$

$$E_1 = \Delta E_2 + E_2 \quad (4)$$

$$\cos(\vartheta_2) = \frac{(\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2) \cdot (\mathbf{r}_2 - \mathbf{r}_3)}{\|\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2\| \cdot \|\mathbf{r}_2 - \mathbf{r}_3\|}. \quad (5)$$

Then, once we have determined ϑ_1 , it is possible to reconstruct a cone on which lies the trajectory of the incident photon. The possible prompt- γ emission points are the intersection points between the reconstructed cone and the ion trajectory given by the hodoscope. This line-cone intersection problem may have zero, one, or two solutions.

Experimentally, several sources of uncertainty have to be taken into account. Because of the hodoscope spatial resolution, the reconstructed line may slightly deviate from the actual ion trajectory. The lateral straggling of ions is another potential source of error. Furthermore, because of the spatial and energy resolutions of the Compton camera detectors, the reconstructed cone may not contain the exact incident photon trajectory. Finally, several other interactions are likely to deposit energy in the three detectors of the Compton camera. For a photon point source, an energy deposit in the first scatter detector may have been produced by:

- the interaction(s) of a primary photon:
 - one Compton interaction without energy escape (the recoil electron deposits all its energy in the scatter detector)
 - one Compton interaction with energy escape
 - a pair creation
 - multiple interactions
- the interaction of a secondary particle originating from another detector (a secondary photon, an electron, or a positron)
- the interaction of both a primary photon and a secondary particle.

Similarly, in the second scatter detector and in the absorber, an energy deposit may have been produced by the interactions of a

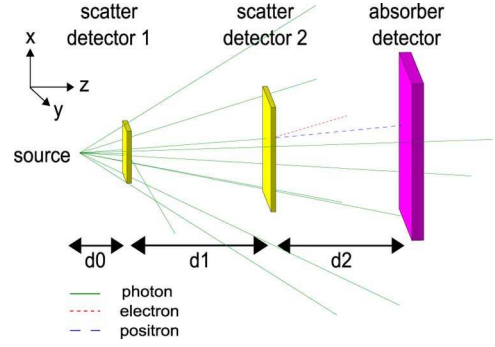


Fig. 2. Simulated set-up: the source is located at the center of the camera field of view at a distance d_0 from the camera, d_1 and d_2 are the inter-detector distances.

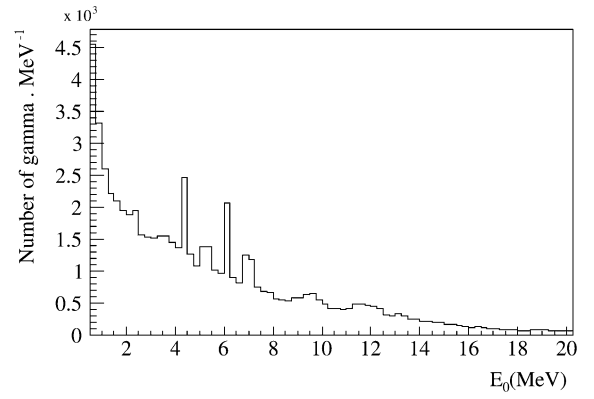


Fig. 3. Emission spectrum (Geant4 simulations) in 4π steradians of prompt γ between 0.5 and 20 MeV obtained with 10^5 ^{12}C at 310 MeV/u in water.

primary photon, of a photon originating from the Compton interaction of a primary photon, or by the interactions of other secondary particles. *A priori*, it is not possible to discriminate the true events among all these events, but we will see later that the use of upper energy thresholds in both scatter detectors makes it possible to reject most of the bad events (which are systematically wrongly reconstructed).

E. Simulations

In this paper, the response of the camera to a γ point source in air is studied in detail (Fig. 2). In all simulations, the coordinates of the source in the plane transverse to the irradiation beam are supposed to be known exactly. It is equivalent to assume an infinitely small spatial resolution for the hodoscope and to ignore the lateral straggling of ions. We will study the influence of possible deviations from these assumption elsewhere.

Both monoenergetic and polyenergetic sources are simulated. The spectrum used in the polyenergetic simulations is represented in Fig. 3. It is the prompt- γ emission spectrum in 4π steradians obtained when a water phantom is irradiated by 10^5 carbon ions at 310 MeV/u. It was calculated by means of Geant4 simulations. These simulations underlined that this spectrum is largely independent of the carbon ion energy. Moreover, its global shape is consistent with measurements of our collaboration [9]. Studies by Polf *et al.* [15] also showed that the prompt- γ spectrum measured during a proton irradiation is similar.

TABLE I
DETECTOR CHARACTERISTICS

		scatterer 1	scatterer 2	absorber
$x \times y \times z$	(cm)	$10 \times 10 \times 1$	$20 \times 20 \times 1$	$30 \times 30 \times 2.5$
ϵ_x/y	(mm)	1	1	5
ϵ_z	(mm)	1	1	25
ϵ_E	(keV)	2	2	not relevant
dist. to source	(cm)	10	40	70
upper E. threshold (MeV)		2	2	not relevant

Table I presents the detector characteristics used in this paper. x , y , and z are defined in Fig. 2. All the resolutions (ϵ) are given in terms of FWHM. The choice of the detector configuration and particularly the choice of the detector resolution was made according to the state-of-the-art of available technology [5], [18]. The in-depth resolution of the absorber detector is assumed to be equal to its depth. In practice, a better resolution is certainly achievable and the absorption process of a LYSO absorber will be studied later in greater detail. However, at this stage, we lay the emphasis on the detection geometry and efficiency, especially since the in-depth resolution of the absorber detector does not have a noticeable influence on the camera performances. Moreover, we chose $d_0 + d_1 + d_2 > 60$ cm so that the use of time of flight measurements is possible in order to discriminate the prompt- γ events from the background. Finally, the upper energy thresholds were adapted to our detection geometry and to the energy spectrum used in our simulations (see above).

The simulations carried out reproduce the γ emission point reconstruction process of the detection system described above as follows: first the photon interaction positions and the deposited energies of interest in the detectors are recorded. If several interactions occur in one detector, we calculate the barycenter of the interaction positions. Then, by using a Gaussian model, we take into account the resolutions of the detectors. Finally, if the energies deposited in the scatter detectors are lower than the upper thresholds, the intersection problem between the reconstructed cone and the incident ion beam axis is solved [16].

The first step of our work consists in determining an upper energy threshold for each scatter detector so that we reject a maximum of bad events while losing a minimum of true events. Then, the influence of the photon energy and of the inter-detector distances on the response of the camera is studied. We characterize this answer by:

- the spatial resolution ϵ (the Full Width at Half Maximum in the longitudinal direction y standing here for the ion trajectory). ϵ is calculated by fitting the histogram containing the coordinates of the reconstructed emission points with a Lorentzian function.
- the detection efficiency D_E defined by

$$D_E = \frac{N_r}{N_i} \quad (6)$$

where N_r is the number of reconstructed photons (i.e., the number of photons whose incident trajectory is reconstructed after applying an upper energy threshold in each scatter detector) and N_i the number of photons emitted isotropically in 4π steradians.

- the true efficiency T_E defined by

$$T_E = \frac{N_{\text{true}}}{N_i} \quad (7)$$

where N_{true} is the number of true reconstructed events (one Compton scattering in each scatter detector without energy escape and at least one interaction of the primary photon in the absorber detector).

The true efficiency can easily be decomposed into several components:

- $p_{0 \rightarrow 1}$ is the probability for a photon to reach the first scatter detector;
- p_1 the probability that the photon undergoes a Compton scattering in the first scatter detector without energy escape and that no secondary particle interacts in the detector;
- $p_{1 \rightarrow 2}$ the probability for the photon to reach the second scatter detector;
- p_2 the probability that the photon undergoes one Compton scattering in the second scatter detector without energy escape and that no secondary particle interacts in the detector;
- $p_{2 \rightarrow 3}$ the probability that the photon reaches the absorber detector;
- p_3 the probability that the photon only undergoes at least one interaction in it;
- and p_{th} the probability for a true event not to be rejected because of the energy thresholds.

All the probabilities are conditional probabilities. For instance, $p_{1 \rightarrow 2}$ is the probability for the photon to reach the second scatter detector knowing that it underwent one Compton interaction in the first one. T_E can be expressed as a function of these probabilities:

$$T_E = p_{0 \rightarrow 1} \times p_1 \times p_{1 \rightarrow 2} \times p_2 \times p_{2 \rightarrow 3} \times p_3 \times p_{\text{th}}. \quad (8)$$

The optimization of the geometry of our Compton camera was carried out focusing on these three characteristics (spatial resolution, detection efficiency, and true efficiency).

III. RESULTS AND DISCUSSION

A. Energy Deposited in the Scatter Detectors

Fig. 4 represents the energies deposited by the true and the bad events in each scatter detector. Most of the true events deposit less than a few hundred keV in each scatter detector. The bad events can be sorted out in three main categories:

- 1) the energy deposit in each detector results only from the primary photon interactions. Either, one of the recoil electrons does not deposit all its energy in the scatter detector or the photon undergoes more than one Compton interaction in one of the scatter detectors. These events correspond to energy deposits of less than 1 MeV in each scatter detector.
- 2) a high energy electron (or positron) originating from the first scatter detector (Compton interaction or pair creation) deposits energy in the second one. Such electrons and positrons are Minimum Ionizing Particles. They deposit an amount of energy which depends mostly on the silicon thickness they cross. For a 1 cm detector, they deposit between 3 and 6 MeV. The primary photon may also have deposited energy in the second detector.

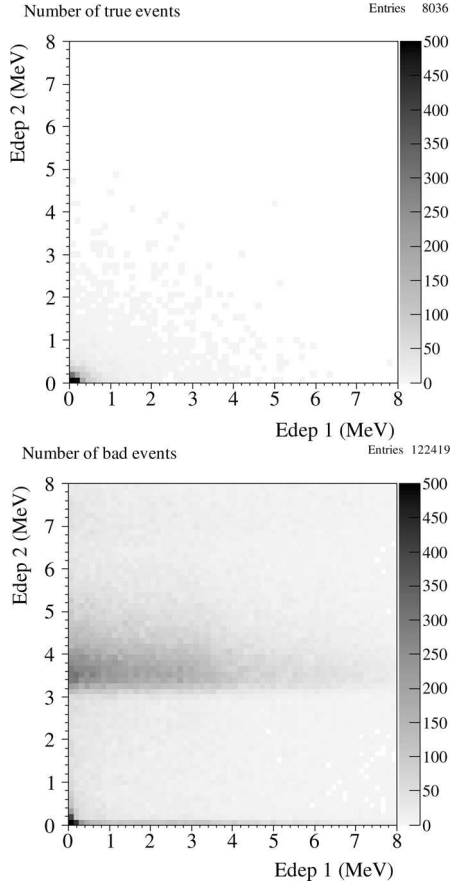


Fig. 4. Energies deposited in the first (Edep 1) and second (Edep2) scatter detectors by true and bad events for 10^9 polyenergetic photons shot isotropically in the direction of the camera (see Figs. 2 and 3).

- 3) a bremsstrahlung or an annihilation photon originating from the first scatter detector deposits less than 200 keV in the second detector. For these events, the energy deposited in the first detector can reach several MeV.

In our configuration (detection geometry and energy spectrum), 2 MeV seems to be an adequate upper energy threshold for the two scatter detectors, i.e., we reject systematically every event that deposits more than 2 MeV in one of the scatter detectors. This makes it possible to reject 92% of the bad events while rejecting only 5% of the true events.

B. Point Spread Function

The output of our simulations is a histogram containing the reconstructed source positions. This histogram is the point spread function (PSF) of the camera in the longitudinal direction along the ion beam trajectory. Fig. 5 presents this PSF for a source with a typical prompt- γ energy spectrum before (top) and after (bottom) applying upper energy thresholds in the scatter detectors. In our configuration, most of the events are bad events from category 2 (events with the interaction in the second detector of a high energy electron or positron originating from the first scatter detector). In Fig. 5, these events are represented by a thick dotted line labeled c. In comparison to true events (represented by a thin continuous line labeled b), there are very few other bad events (represented by a thin dotted line

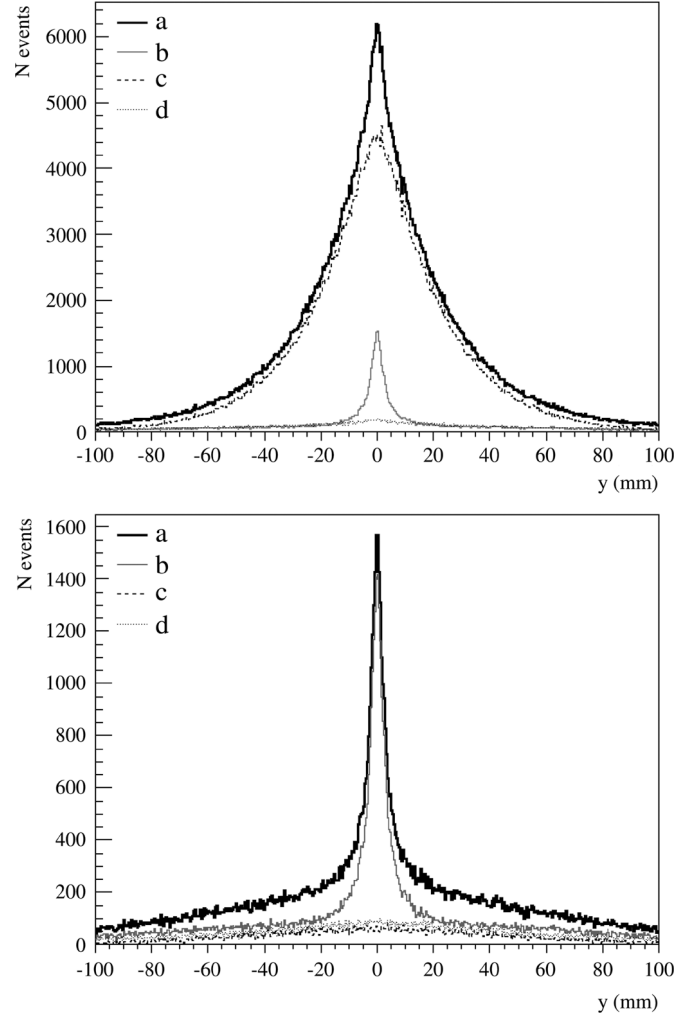


Fig. 5. Reconstructed source position with various selections. (a) all events, (b) true events, (c) bad events from category 2, (d) other events, mainly events from categories 1 and 3.

TABLE II
TRUE EFFICIENCY

$p_{0 \rightarrow 1}$	p_1	$p_{1 \rightarrow 2}$	p_2	$p_{2 \rightarrow 3}$	p_3	p_{th}
0.069	0.058	0.11	0.11	0.19	0.75	0.95

labeled d). So, the thresholds must be chosen in order to reject a maximum of the category 2 bad events. That is why we chose 2 MeV thresholds. Fig. 5 confirms that this choice is suitable. Indeed, after applying such thresholds, the true events become dominant and the spatial resolution falls from approximately 20 mm to 6 mm. This result is entirely comparable with the spatial resolution achievable with a clinical offline PET device [10].

C. Detection Efficiency

In our configuration and for a photon point source with a typical prompt- γ spectrum, the detection efficiency as defined above is 1.5×10^{-5} and the true efficiency 0.70×10^{-5} . The values of the true efficiency components defined above are given in Table II. The influence of the camera parameters on these terms is discussed in the following paragraphs.

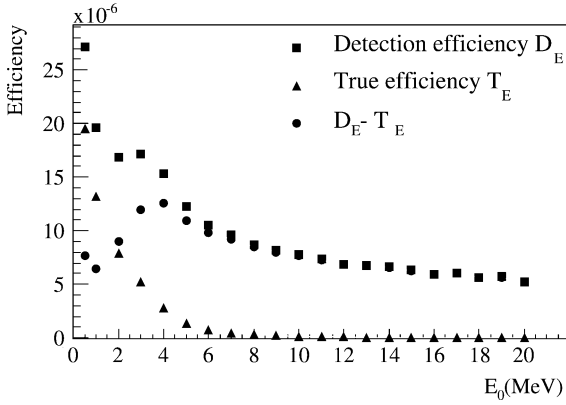


Fig. 6. Influence of the photon incident energy on various efficiencies (after applying the energy thresholds).

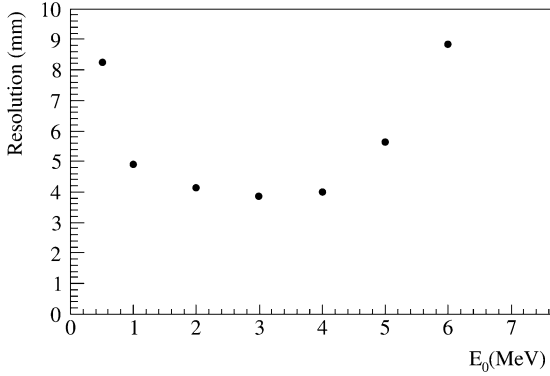


Fig. 7. Influence of the photon incident energy on the spatial resolution.

D. Influence of the Photon Energy

Figs. 6 and 7 show the variation of the efficiencies and of the camera spatial resolution when increasing E_0 from 0.5 to 20 MeV.

From Fig. 6, we can see that overall, the detection efficiency (squares) decrease when increasing the incident energy of the photons E_0 . We also observe a slight rise of the detection efficiency at about 3 MeV. This results from the combination of the variation of the number of true events (triangles) and the number of bad events (circles) when increasing E_0 :

- When increasing E_0 , the scatter angles are smaller and the photons are more likely to be scattered toward the next detector ($p_{1 \rightarrow 2}$ and $p_{2 \rightarrow 3}$ increase). But the Compton cross section (and more generally the total attenuation cross section) decreases and therefore p_1 , p_2 , and p_3 decrease. Moreover, at higher energies, it is more likely that the recoil electrons escape the scatter detectors and deposit energy in the following detector. So, the true efficiency (triangles) decreases when increasing E_0 .
- Up to about 4 MeV, the contribution of the bad events (circles) increases. The Compton electrons are MIP (their collision stopping power is about 3.5 MeV per cm). Below 4 MeV, they are sufficiently energetic to escape a scatter detector and generate a 3 hit event. But, most likely, they deposit less than 2 MeV in the scatter detector and these events are not cut by the thresholds. When E_0 increases

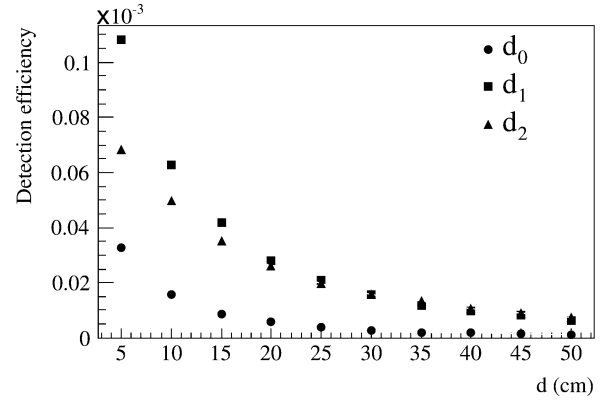


Fig. 8. Influence of d_0 , d_1 , and d_2 on D_E , the nonvarying distances are fixed according to Table I: $d_0 = 10$ cm, $d_1 = 30$ cm, and $d_2 = 30$ cm.

from 0.5 to 4 MeV, the number of recoil electrons escaping the first scatter detector increases and the number of bad events increases. Above 4 MeV, the recoil electrons energy is high enough so that it both escapes the first scatter detector and deposits more than 2 MeV in the second one, the corresponding events are cut by the thresholds.

- Finally for incident energies above 6 MeV, the pair creation cross section becomes comparable and then higher than the Compton one. As a consequence, the number of true events (triangles) becomes negligible compared to the number of bad events (circles).

In Fig. 7, we represented the variation of the spatial resolution with E_0 only between 0.5 and 6 MeV. Over 6 MeV, the proportion of true events is negligible, even after applying energy thresholds, and the spatial resolution ϵ increases dramatically. The spatial resolution decreases between 0.5 and 3 MeV, it reaches a minimum, and then it increases between 3 and 6 MeV. This variation is mainly the result of two effects. The relative energy uncertainty due to Doppler broadening is higher at low energies. Thus, the contribution of Doppler broadening to the spatial resolution decreases when increasing E_0 . Then, as explained in the previous paragraph, over 3 MeV, the proportion of true events drops and the spatial resolution worsens.

E. Influence of the Inter-Detector Distances

Fig. 8 presents the detection efficiency dependence as a function of the inter-detector distances d_0 , d_1 , and d_2 for a source with the energy spectrum presented in Fig. 3. The nonvarying distances are fixed according to Table I. We can see that D_E decreases when the inter-detector distances increase from 5 to 50 cm. D_E decreases by a factor of 30 for d_0 , a factor of 17 for d_1 , and a factor of 9 for d_2 . The influence of d_0 is therefore more pronounced.

Fig. 9 presents the influence of d_0 , d_1 , and d_2 , respectively, on $p_{0 \rightarrow 1}$, $p_{1 \rightarrow 2}$, and $p_{2 \rightarrow 3}$. When d_0 increases, the predominant effect is the decrease of the solid angle subtended by the first scatter detector at the source, thus the decrease of $p_{0 \rightarrow 1}$. Similarly, when d_1 (resp. d_2) increases, the predominant effect is the decrease of the solid angle subtended by the second scatter detector (resp. by the absorber) at the first (resp. second) scatter

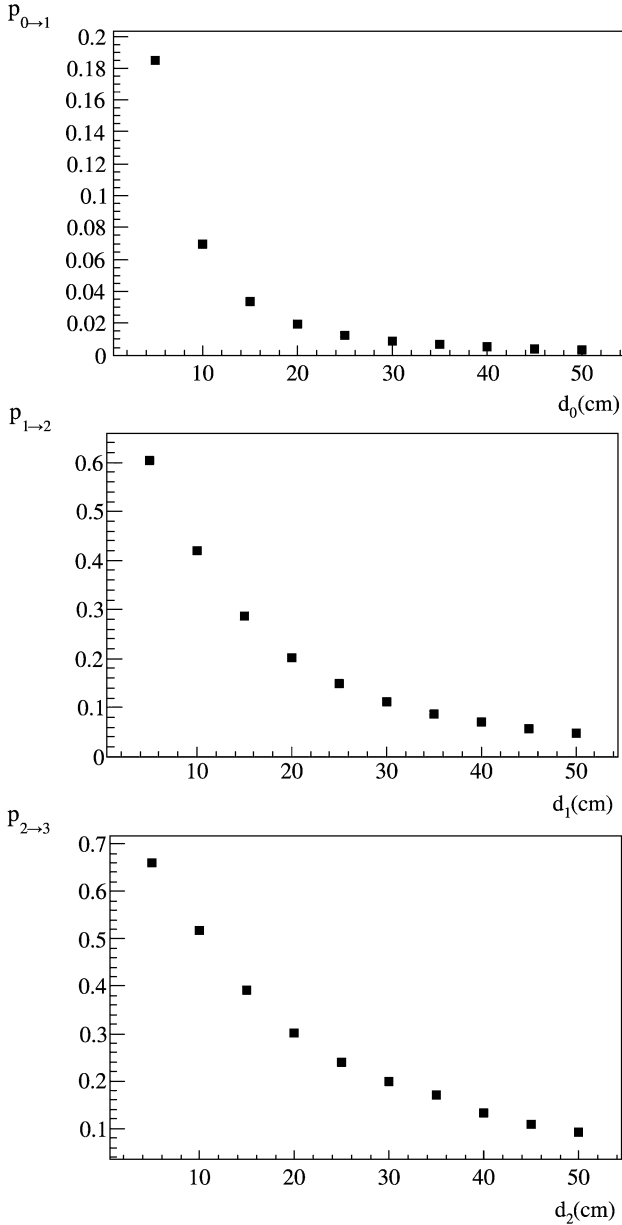


Fig. 9. Influence of d_0 on $p_{0 \rightarrow 1}$, d_1 on $p_{1 \rightarrow 2}$, and d_2 on $p_{2 \rightarrow 3}$, the nonvarying distances are fixed according to Table I: $d_0 = 10$ cm, $d_1 = 30$ cm, and $d_2 = 30$ cm.

detector, thus the decrease of $p_{1 \rightarrow 2}$ (resp. $p_{2 \rightarrow 3}$). The other components of the true efficiency exhibit very limited dependence on d_0 , d_1 , and d_2 (graphs not shown).

On Fig. 10, we can see the dependence of ϵ on d_0 , d_1 and d_2 . ϵ increases almost linearly with d_0 . Indeed, for a given uncertainty on the reconstructed cone aperture angle, the projection of this uncertainty on the source plane varies linearly with d_0 . Finally, it appears that ϵ decreases when increasing d_1 or d_2 because the uncertainty on the cone axis direction decreases. Again, the influence of d_0 is more pronounced.

F. Design Guidelines

From the previous results, several design guidelines emerge for the Compton camera. First, it appears that d_0 is a sensitive parameter. Its choice will have a great influence on the efficiency

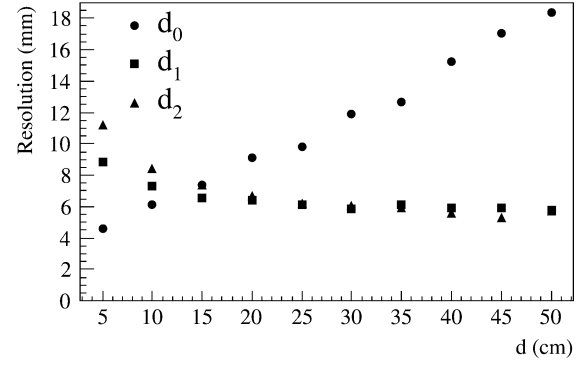


Fig. 10. Influence of d_0 , d_1 , and d_2 on ϵ , the nonvarying distances are fixed according to Table I: $d_0 = 10$ cm, $d_1 = 30$ cm, and $d_2 = 30$ cm.

and spatial resolution of the camera. It should be as small as possible in order to maximize the camera efficiency and to minimize its spatial resolution (for a source located at the center of the camera field of view). Yet, a value of d_0 too small may damage the spatial resolution away from the center of the camera field of view. The choice of d_0 is also limited by the patient's comfort and by the tumor depth. Second, the choice of d_1 and d_2 is driven by a trade-off between a good spatial resolution and a high efficiency. Moreover, the use of time of flight measurements in order to discriminate the prompt- γ events from the background requires that $d_0 + d_1 + d_2 > 60$ cm. Third, the thicker the detectors, the higher p_1 and p_2 (thus the higher D_E). Increasing the detector thicknesses also leads to less energy escape in the detectors, but to a higher probability of multiple Compton interactions in the scatter detectors. Finally, it is important that the area of the second scatter detector is larger than that of the first one and that the absorber detector is larger than the second scatter detector so that the scattered photons do not escape out of the camera and be likely to be detected. The preliminary set-up of the camera considered in this study (see Table I) was chosen following these guidelines.

G. Applicability to Real-Time Monitoring

About 7×10^8 incident ^{12}C ions are necessary to deliver 1 Gy to a 120 cm^3 tumor within 39 energy slices (if the field is shaped to the tumor with an active volume scanning technique with active energy variation) [8]. An approximate emission rate of about $1 \times 10^{-3} \gamma$ per mm and per incident ion for carbon ion beams with an energy between 95 MeV/u and 300 MeV/u is expected before the Bragg peak [9], [19]. Assuming the incident ions are uniformly distributed in the energy slices, it follows that about 1.8×10^4 prompt γ are emitted per mm per energy slice. In the example quoted before, two Bragg peaks corresponding to two consecutive slices are separated by 3 mm. If we acquire a prompt- γ profile with the camera in its current set-up with one point every 3 mm (such an acquisition is consistent with an FWHM resolution of 6 mm), we will get an average of 0.8 photon per acquired point per energy slice per Gray delivered and so a few photons per point per energy slice during a typical treatment fraction.

Such a result may seem insufficient to apply our technique to real-time monitoring during an ion beam irradiation. The efficiency value is a critical parameter which can be improved

by one or two order(s) of magnitude. First, the events corresponding to only one Compton interaction in one of the scatter detectors and one interaction in the absorber detector can be reconstructed with a statistical method [21]. The simulations showed that it will increase D_E by at least an order of magnitude at the expense of a larger uncertainty on the cone aperture angle. Second, the efficiency can be increased by using a stack of thin scatter detectors instead of only two scatter detectors. Among other things, this will make it possible to also reconstruct events with pair creation. Thus we will use a larger part of the incident photon energy spectrum. With such improvements, real-time monitoring energy slice by energy slice will become more realistic. However, it is worthy of note that in a realistic clinical case neutrons, scattered and annihilation photons will create additional background signals. This will lead to an increase of the number of bad events and possibly to pile-up in the detectors. But we expect to reduce significantly these phenomena with the use of time of flight.

IV. CONCLUSION

In this paper, a tool relying on Monte Carlo simulations (performed with Geant4) was developed. It makes it possible to study the response of a Compton camera to a γ point source. From this study, several guidelines for the design of a Compton camera with performances compatible with prompt- γ imaging requirements emerged. A first configuration of the Compton camera was adopted and the results obtained are promising concerning the feasibility of online monitoring in ion beam therapy by means of prompt- γ measurements. Moreover, the asset of using a beam hodoscope in complement to the Compton camera was underlined. But further investigations are needed in order to settle to which extent the efficiency value of our detection system can be increased.

Finally, more realistic simulations including both an extended source and all the secondary particles created in the irradiated tissues are planned to assess the signal-to-noise ratio which can be expected. Indeed several phenomena could lead to an increase in the noise: scattering of the photons in the patient, neutron and charged particle interactions in the detectors, and false coincidences.

REFERENCES

- [1] S. Agostinelli *et al.*, "G4—A simulation toolkit," *Nucl. Instr. Meth. Phys. Res., Sect. A*, vol. 506, no. 3, pp. 250–303, 2003.
- [2] G. Cirrone, G. Cuttone, F. D. Rosa, L. Pandola, F. Romano, and Q. Zhang, "Validation of the Geant4 electromagnetic photon crosssections for elements and compounds," *Nucl. Instr. Meth. Phys. Res., Sect. A*, vol. 618, no. 1–3, pp. 315–322, 2010.
- [3] N. Dogan, D. Wehe, and A. Akcasu, "A source reconstruction method for multiple scatter Compton cameras," *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. 39, no. 5, pp. 1427–1430, Oct. 1992.
- [4] W. Enghardt, P. Crespo, F. Fiedler, R. Hinz, K. Parodi, J. Pawelke, and F. P., "Charged hadron tumour therapy monitoring by means of PET," in *Nucl. Instr. Meth. Phys. Res., Sect. A, Proc. Int. Conf. Imaging Techniques in Subatomic Physics, Astrophysics, Medicine, Biology and Industry*, 2004, vol. 525, no. 1–2, pp. 284–288.
- [5] C. Fiorini and A. Longoni, "Semiconductor drift detectors for X- and gamma-ray spectroscopy and imaging," in *Nucl. Instr. Meth. Phys. Res., Sect. B, Proc. 9th European Conf. Accelerators in Applied Research and Technology*, 2008, vol. 266, no. 10, pp. 2173–2181.
- [6] B. Hwi-Kang and J. W. Kim, "Monte Carlo design study of a gamma detector system to locate distal dose falloff in proton therapy," *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. 56, no. 1, pp. 46–50, Feb. 2009.
- [7] T. Inaniwa, T. Kohno, T. Tomitani, E. Urakabe, S. Sato, M. Kanazawa, and T. Kanai, "Measurements of deposited dose with induced β^+ activity in proton and heavy-ion therapy," in *Nucl. Instr. Meth. Phys. Res., Sect. A, Imaging 2006—Proc. 3rd Int. Conf. Imaging Techniques in Subatomic Physics, Astrophysics, Medicine, Biology and Industry*, 2007, vol. 580, no. 2, pp. 1140–1143.
- [8] M. Krämer, O. Jäkel, T. Haberer, G. Kraft, D. Schardt, and U. Weber, "Treatment planning for heavy-ion radiotherapy: Physical beam model and dose optimization," *Phys. Med. Biol.*, vol. 45, no. 11, pp. 3299–3317, 2000.
- [9] F. Le Foulher, M. Bajard, M. Chevallier, D. Dauvergne, N. Freud, P. Henriquet, S. Karkar, J. Létang, R. Plescak, C. Ray, D. Schardt, E. Testa, and M. Testa, "Monte Carlo simulations of prompt-gamma emission during carbon ion irradiation," *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, accepted for publication.
- [10] R. Lecomte, "Novel detector technology for clinical PET," *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, vol. 36, no. Suppl. 1, pp. 69–85, Mar. 2009.
- [11] V. Maxim, M. Frandes, and R. Probst, "Analytical inversion of the Compton transform using the full set of available projections," *Inverse Problems*, vol. 25, no. 9, p. 095001, 21, 2009.
- [12] C. H. Min, C. H. Kim, M. Youn, and J. W. Kim, "Prompt gamma measurements for locating the dose falloff region in the proton therapy," *Appl. Phys. Lett.*, vol. 89, no. 89, pp. 183517–183517-3, 2006.
- [13] K. Parodi, H. Paganetti, H. A. Shih, S. Michaud, J. S. Loeffler, T. F. DeLaney, N. J. Liebsch, J. E. Munzenrider, A. J. Fischman, A. Knopf, and T. Bortfeld, "Patient study of in vivo verification of beam delivery and range, using positron emission tomography and computed tomography imaging after proton therapy," *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 68, no. 3, pp. 920–934, 2007.
- [14] G. W. Phillips, "Gamma-ray imaging with Compton cameras," *Nucl. Instr. Meth. Phys. Res., Sect. B, Application of Accelerators in Research and Industry'94*, vol. 99, no. 1–4, pp. 674–677, 1995.
- [15] J. C. Polf, S. Peterson, M. McCleskey, B. T. Roeder, A. Spiridon, S. Beddar, and L. Trache, "Measurement and calculation of characteristic prompt gamma ray spectra emitted during proton irradiation," *Phys. Med. Biol.*, vol. 54, no. 22, p. N519, 2009.
- [16] P. J. Schneider and D. H. Eberly, *Geometric Tools for Computer Graphics*, ser. The Morgan Kaufmann Series in Computer Graphics and Geometric Modeling. San Francisco, CA: Morgan Kaufmann, 2002.
- [17] H. Seo, S. H. An, J. K. Kim, and C. H. Kim, "Monte Carlo study of a double-scattering Compton camera with GEANT4," in *Nucl. Instr. Meth. Phys. Res., Sect. A, Proc. 10th Int. Symp. Radiation Physics—ISRP 10*, 2007, vol. 580, no. 1, pp. 314–317.
- [18] L. Struder, "High-resolution imaging X-ray spectrometers," *Nucl. Instr. Meth. Phys. Res., Sect. A*, vol. 454, no. 1, pp. 73–113, 2000.
- [19] E. Testa, M. Bajard, M. Chevallier, D. Dauvergne, F. Le Foulher, N. Freud, J. Létang, J. Poizat, C. Ray, and M. Testa, "Dose profile monitoring with carbon ions by means of prompt-gamma measurements," *Nucl. Instr. Meth. Phys. Res., Sect. B*, vol. 267, no. 6, pp. 993–996, 2009.
- [20] E. Testa, M. Bajard, M. Chevallier, D. Dauvergne, F. Le Foulher, N. Freud, J. M. Létang, J. C. Poizat, C. Ray, and M. Testa, "Monitoring the Bragg peak location of 73 MeV/u carbon ions by means of prompt γ ray measurements," *Appl. Phys. Lett.*, vol. 93, no. 093506, 2008.
- [21] D. Xu and Z. He, "Gamma-ray energy-imaging integrated spectral deconvolution," *Nucl. Instr. Meth. Phys. Res., Sect. A*, vol. 574, no. 1, pp. 98–109, 2007.
- [22] A. Zoglauer and G. Kanbach, "Doppler broadening as a lower limit to the angular resolution of next-generation Compton telescopes," *X-Ray and Gamma-Ray Telescopes and Instruments for Astronomy* J. E. Truemper and H. D. Tananbaum, Eds., vol. 4851, pp. 1302–1309, 2003, SPIE.

A.3 Single scattering compton camera (NIMA 2011)

M.- Richard, M. Chevallier, D. Dauvergne, F. N. Freud, P. Henriquet, F. Le Foulher, J. M. Létang, G. Montarou, C. Ray, F. Roellinghoff, **E. Testa**, M. Testa and A.H. Walenta, Design of a Compton camera for 3D prompt- γ imaging during ion beam therapy, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A, 648(Supplement 1) :S20-S23.



Contents lists available at ScienceDirect

Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A

journal homepage: www.elsevier.com/locate/nima

Design of a Compton camera for 3D prompt- γ imaging during ion beam therapy

F. Roellinghoff^{a,b,c,*}, M.-H. Richard^{a,b,c}, M. Chevallier^{a,b}, J. Constanzo^{a,b}, D. Dauvergne^{a,b}, N. Freud^c, P. Henriquet^{a,b}, F. Le Foulher^{a,b}, J.M. Létang^c, G. Montarou^d, C. Ray^{a,b}, E. Testa^{a,b}, M. Testa^{a,b}, A.H. Walenta^e

^a Université de Lyon, F-69622 Lyon, France^b Université Lyon 1 and CNRS/IN2P3, UMR 5822, IPNL, F-69622 Villeurbanne, France^c INSA-Lyon Laboratory of Nondestructive Testing using Ionizing Radiation (CNDRI), F-69621 Villeurbanne Cedex, France^d LPC, CNRS/IN2P3, Clermont-F. University, France^e Uni-Siegen, FB Physik, Emmy-Noether Campus, D-57068 Siegen, Germany

ARTICLE INFO

Available online 26 January 2011

Keywords:

Compton camera
Hadrontherapy
Ion beam therapy
Prompt gamma
Geant4

ABSTRACT

We investigate, by means of Geant4 simulations, a real-time method to control the position of the Bragg peak during ion therapy, based on a Compton camera in combination with a beam tagging device (hodoscope) in order to detect the prompt gamma emitted during nuclear fragmentation. The proposed set-up consists of a stack of 2 mm thick silicon strip detectors and a LYSO absorber detector. The γ emission points are reconstructed analytically by intersecting the ion trajectories given by the beam hodoscope and the Compton cones given by the camera. The camera response to a polychromatic point source in air is analyzed with regard to both spatial resolution and detection efficiency. Various geometrical configurations of the camera have been tested. In the proposed configuration, for a typical polychromatic photon point source, the spatial resolution of the camera is about 8.3 mm FWHM and the detection efficiency 2.5×10^{-4} (reconstructable photons/emitted photons in 4π). Finally, the clinical applicability of our system is considered and possible starting points for further developments of a prototype are discussed.

© 2011 Published by Elsevier B.V.

1. Context

Hadrontherapy is an innovative radiotherapy technique which consists in irradiating tumorous cells with protons or ions. The highly conformal character of this treatment is due to the fact that these particles deposit a maximum of energy in a sharply defined peak, called the Bragg peak, at the end of their range in matter. Additionally, carbon ions show a high relative biological effectiveness (RBE) at the Bragg peak so that this method is applicable even for otherwise radio-resistant tumors.

Because of the sharpness of the dose deposition and the influence of density distribution on ion range, this type of treatment is very sensitive to any change in parameters such as patient positioning and morphology and to treatment planning errors. Real time dose monitoring is required to verify the agreement between the delivered dose and the planned treatment.

* Corresponding authors at: Université Lyon 1 and CNRS/IN2P3, UMR 5822, IPNL, F-69622 Villeurbanne, France. Tel.: +33 4 72 44 84 57; fax: +33 4 72 43 15 40.

E-mail addresses: roelling@ipnl.in2p3.fr (F. Roellinghoff), mrichard@ipnl.in2p3.fr (M.-H. Richard).

During the irradiation, the excited fragments emit γ -rays almost instantaneously ($< 10^{-12}$ s following the nuclear reactions). It has been shown in Ref. [1] that during a proton irradiation, the distribution of the prompt- γ emission points in the target and the location of the distal fall-off region is correlated. Recent studies by our collaboration [2,3] using time of flight (TOF) measurements and collimated scintillators also indicate that a rate of about 0.3 γ per incident ion can be expected with a carbon ion beam at 300 MeV/u.

In this paper, we study the possibility of detecting the prompt γ using an electronically collimated detection system. This type of system, called Compton camera, relies on the measurement of events in which the photon undergoes a Compton scattering in one detector (called the scatter detector) and then another interaction in the last detector (called the absorber detector). The interaction positions and deposited energies are measured in both detectors. Using the Compton scattering equation,

$$\cos(\vartheta) = 1 - m_e c^2 (1/E_1 - 1/E_0) \quad (1)$$

the incident direction of the photon can be reconstructed to lie on the surface of a cone. ϑ corresponds to the opening angle of this cone and E_0 and E_1 to the energy of the photon before and after

scattering, respectively. If the energy of the incident photon is not known, it can be deduced from the deposited energies, assuming that the absorption within the camera is total.

For this application, the prompt- γ spectrum to be measured ranges from about 100 keV to 20 MeV. The energy of the incident photon is thus not known and the total absorption within the camera cannot be assumed *a priori* because of the low photon absorption cross-sections in this energy range. A system using three interactions per photon for reconstruction would circumvent this problem due to the additional information given by the third interaction. Such a camera has previously been studied by our group [4], but the detection efficiency obtainable is of course relatively low, limiting the applicability to a clinical environment. In order to improve the efficiency by one order of magnitude, we propose in this paper to use a stack of scatterers and to investigate whether events with only one Compton scattering can be reconstructed without degrading the spatial resolution.

2. Detection system

The detection system under study here is illustrated in Fig. 1. It consists of a beam hodoscope, and a Compton camera made up of a stack of thin double-sided strip silicon detectors and a LYSO absorber detector. The beam hodoscope tags the incident ions both spatially and temporally. This greatly facilitates the reconstruction which is basically reduced to a line-cone intersection problem instead of a cone-cone intersection problem. Also this allows to use TOF discrimination to reduce the neutron background. The required counting rate performance and time resolution of the hodoscope can be obtained with small diameter scintillating fibers for instance.

We choose to use a stack of silicon semiconductors as a scatter detector in the Compton camera in order to improve the efficiency of the system. The choice of silicon detectors provides good energy and 3D spatial resolution while minimizing Doppler broadening. The thick LYSO scintillator absorber detector offers a high percentage of absorption, as well as energy and 2D position measurements. Finally LYSO shows a time resolution below 1 ns, necessary for the use of TOF measurements.

3. Simulated set-up

For the simulations, Geant4 9.2 was used [5]. In order to model Compton scattering processes accurately with regard to Doppler

broadening and polarization, the G4LivermorePolarizedModel [6] is used in addition to the standard electromagnetic processes.

For the simulations, we use an isotropic photon point source located at the origin of our coordinate system which is located at the center of the field of view of the camera (see Fig. 2). The energy distribution of our source corresponds to a distribution obtained by Geant4 simulations for a carbon ion beam at 310 MeV/u in water [4].

Several factors must be considered in order to choose the optimum disposition of the detectors in the camera. Both the influence of the camera parameters on efficiency and resolution as well as mechanical constraints have to be considered. In our previous study [4], we underlined several rules still applicable here. First the use of TOF imposes a minimum overall length for the camera. The minimization of the spatial resolution also favors a great camera length (i.e. great distances between the photon interactions). However, the maximization of the detection efficiency points towards great solid angles, this implies a small distance between the stack and the absorber. A compromise has to be found. Finally both efficiency and resolution are best when the scattering is closest to the source, which indicates that the layers in the stack of scatterers must be as closely spaced as mechanically possible and the camera placed as close to the source as possible.

We place a stack of Si detectors of dimensions 80 mm \times 80 mm \times 2 mm at 10 cm from the source (see Fig. 2). The assumed resolution of these detectors is 1 mm FWHM spatially and 2 keV FWHM for the energy. The absorber detector is a 300 mm \times 300 mm \times 25 mm block of LYSO with resolutions 5 mm laterally and 8% for 1 MeV deposited. We assume that the absorber detector does not provide any information concerning the depth of interaction. The number of layers in the stack as well as the distance between the stack and the absorber detector is variable and will be discussed in the next section.

All interactions within the detectors are recorded. We decided to select only events in which energy is deposited in one scatter detector and in the absorber detector to reconstruct the Compton cones because these events are far more numerous than the events with interaction in several layers of the stack. Furthermore, for these events, the interaction sequence is not ambiguous. In order to be able to reconstruct these events, we assume the total absorption of the scattered photon in the absorber detector. This hypothesis will be discussed later.

When using a beam hodoscope, the emission point of the prompt γ is likely to lie in the vicinity of the incident ion trajectory. Thus, it is reasonable to assume that the transversal

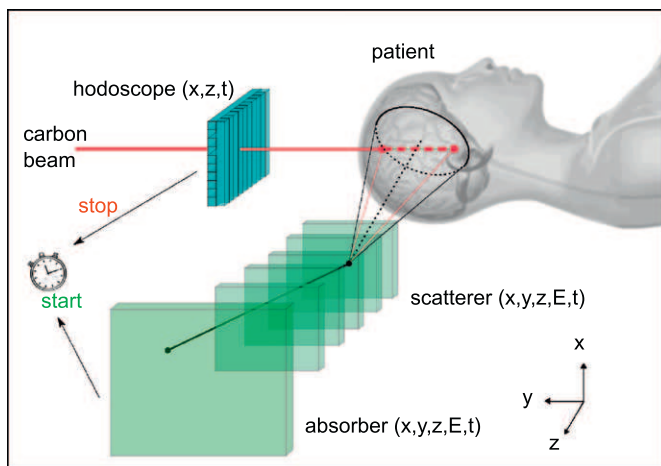


Fig. 1. A schematic representation of the detection system.

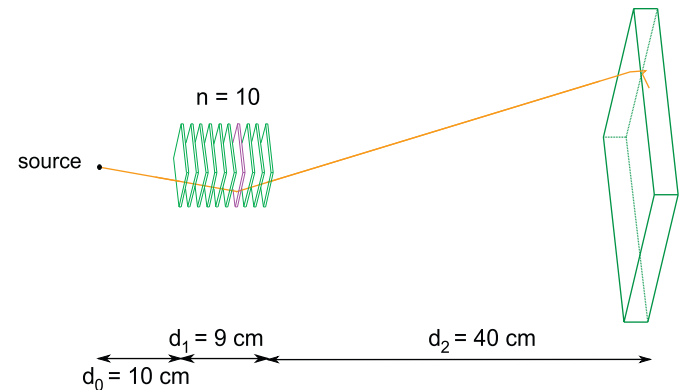


Fig. 2. Final configuration adopted for the Compton camera. d_0 is the distance between the source and the center of the first layer of the stack. d_1 is the distance between the centers of the first and the last layer of the stack. d_2 is the distance between the center of the last layer of the stack and the center of the absorber detector.

position of the fragmentation corresponds to the one given by the hodoscope. The intersection of the Compton cone with this trajectory line yields two points, one of which is the emission point. In the present study, we simulate a photon point source located at the origin and not an ion beam. Therefore, the y -axis will stand for the ion trajectories. Plotting the coordinates of the intersection points along this direction, we obtain a 1D point spread function (PSF) illustrating the camera performances. Note that the assumption on the transversal position of the emission point would translate into a parallax error in the case of an ion irradiation (straggling of the primary ions, emission of γ by secondary fragments). However, this error remains small since the γ enter the camera at small angles with respect to the transversal plane. This effect was not considered here.

The spatial resolution of the camera is obtained by fitting the PSF with a Lorentzian function and measuring its FWHM. The detection efficiency is defined as $D_E = N_r/N_e$ with N_r being the number of reconstructable events and N_e is the number of photons emitted in 4π .

4. Results

4.1. Reconstructed events

The events that can be correctly reconstructed by our algorithm correspond to one Compton scattering in one silicon detector without energy escape (when the Compton electron deposits all its energy in the silicon detector) and an energy deposit by the primary photon in the LYSO detector. In the following we will refer to these events as true events. However, other interaction sequences exist which will be reconstructed, albeit incorrectly. They correspond mostly to one interaction of the primary γ in a silicon detector followed by interactions of secondary particle(s) such as electrons, positrons or secondary photons in the LYSO detector. In the proposed configuration (see Fig. 2) the true events represent 77% of all the reconstructed events. Indeed, using a stack of several thin silicon detectors instead of one thick scatter detector makes it possible to reject most of the events with multiple interactions in the scatter detectors.

The simulations showed that 72% of the prompt γ impinging on the absorber detector after one Compton scattering in the stack deposit all their remaining energy in the 2.5 cm of LYSO. This result confirms that it is reasonable to reconstruct the classical Compton events assuming a total absorption of the photon in the LYSO detector. It is not necessary to limit ourselves to the reconstruction of three-interaction events as done in our previous work [4].

4.2. Point spread function

Fig. 3 illustrates the PSF of our Compton camera with the configuration of Fig. 2. Its FWHM is about 8.3 mm. In the absence of any other source of errors, the spatial resolution is limited by Doppler broadening and is equal to 4.8 mm FWHM in the case of silicon. In this configuration, the detection efficiency is 2.5×10^{-4} .

4.3. Influence of the number of layers in the stack

The number n of detectors in the stack was varied without changing d_1 : when increasing the number of detectors, the distance between two detectors was reduced so that the distance between the first and the last layer of the stack was kept to 9 cm. We tested configurations with 2–34 layers in the stack.

Fig. 4 shows the variations of the spatial resolution and of D_E when increasing n . Both improve when we add more detectors in the stack. The decrease of the spatial resolution can be explained by an increased probability for the events with energy escape or pair

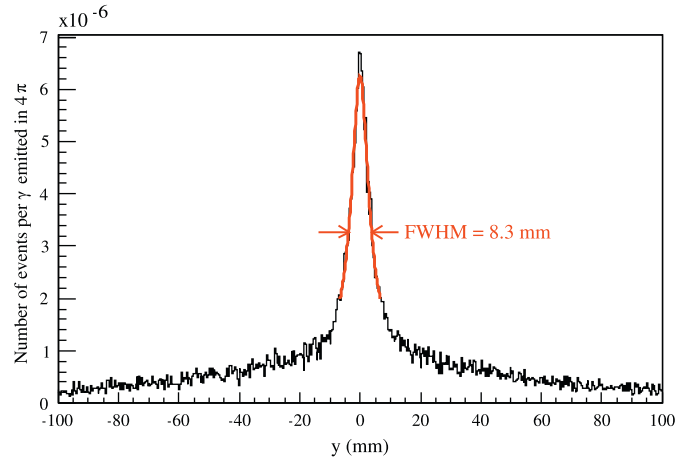


Fig. 3. Reconstructed source position for a source at the center of the camera field of view.

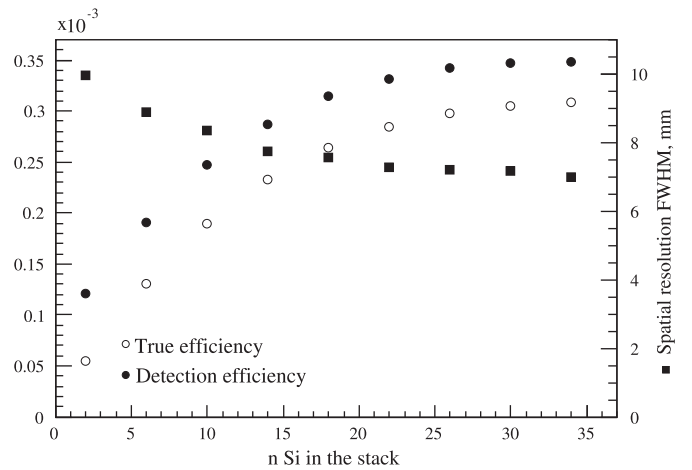


Fig. 4. Influence of n on D_E and on the spatial resolution.

creation in the silicon detector to generate a hit in more than one layer in the stack and thus to be rejected. When increasing n from 2 to 34 the proportion of true events among the reconstructed events increases from 45% to 88% (77% for $n=10$). Above about 20 detectors, the improvement of the camera performances is less pronounced. So using more than 20 layers of silicon in the stack seems costly and useless. To begin with, we decided to use 10 silicon layers.

4.4. Influence of d_2

Fig. 5 shows the variations of the spatial resolution and of the detection efficiency when increasing d_2 from 5 to 50 cm. As explained before, when increasing d_2 the detection efficiency decreases because the solid angle sustained by the absorber detector at each layer of the stack decreases. The spatial resolution improves because the distance between the two interactions of the primary photons increases. $d_2 = 40$ cm seems a good trade-off. It leads to a total camera length of 50 cm and a source-absorber distance of 60 cm which is enough to discriminate neutrons and photons with a TOF resolution of 1 ns.

4.5. Influence of the absorber energy resolution

Beside the geometrical sources of uncertainties in the cone axis direction and cone apex (resulting from the spatial resolution

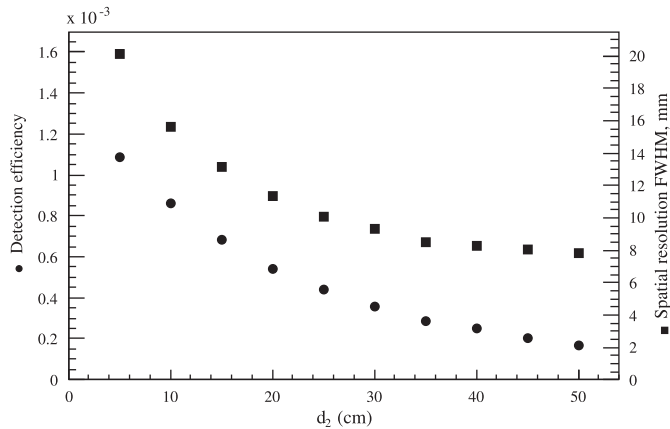


Fig. 5. Influence of d_2 on D_E and on the spatial resolution.

and relative position of the detectors), the errors in the measured energy values play a major role as they translate into an error in the scattering angle ϑ (see Eq. (1)). As the expected silicon resolution (2 keV FWHM) is already quite good, the major potential improvement comes from the absorber detector. Indeed, our simulations show that improving the energy resolution of the absorber detector from 8% (LYSO) down to 3% (LaBr₃:Ce) [7] may improve the camera spatial resolution by at least 2 mm. Therefore we may consider this kind of detector in the future.

5. Conclusion

In this paper, a detection system for the on-line monitoring during ion beam therapy was presented. The simulations conducted up to this point show promising results for the applicability to a clinical environment. Let us take the example of an irradiation of 1 Gy to a 120 cm³ tumor within 39 energy slices [8] (corresponding to about 7×10^8 incident ¹²C ions). In this case, two Bragg peaks corresponding to two consecutive slices are separated by 3 mm. An emission rate of the order of $10^{-3}\gamma$ per mm and per incident ion for carbon ion beams with an energy between 95 and 300 MeV/u is expected before the Bragg peak [9]. It is also reasonable to assume that the number of ions emitted

during the irradiation of the distal energy slice represents about one-tenth of the total number of incident ions [10]. It follows that about 7×10^4 prompt γ are emitted per mm for the distal energy slice. In the current set-up, with a detection efficiency of 2.5×10^{-4} , we obtain about $2 \times 10^1\gamma$ per mm for the distal energy slice of a 1 Gy treatment fraction.

With our system, we achieve a spatial resolution of 8.3 mm FWHM. Note that determining the position of the distal dose fall-off is an edge finding problem, for which the achievable precision is conditioned not only by the spatial resolution but also by the γ and background statistics. To assess the clinical applicability of the camera (notably its ability to detect a 2–3 mm distal fall-off shift) further studies are needed. This future work will consist in (i) simulating the ion beam irradiation of phantoms, including the emission of all secondary particles and photon scattering in the phantom and (ii) implementing and testing both analytical and iterative reconstruction algorithms.

The geometry of the stack detector also offers the possibility to reconstruct pair creation events along with the Compton events in order to use a larger part of the available photon spectrum. Finally, the realization of a small size TOF Compton camera prototype is envisaged.

Acknowledgments

These studies are supported by the Rhône-Alpes Research Program for Hadrontherapy, the ENVISION FP7 project and Gamhadron ANR project.

References

- [1] C.H. Min, et al., Appl. Phys. Lett. (2006) 89.
- [2] E. Testa, et al., Appl. Phys. Lett. (2008) 93.
- [3] M. Testa, et al., Radiat. Environ. Biophys. 49 (2010) 337.
- [4] M.-H. Richard, et al., IEEE Trans. Nucl. Sci., in press, doi:10.1109/TNS.2010.2076303.
- [5] S. Agostinelli, et al., Nucl. Instr. and Meth. A 506 (2003) 250.
- [6] G. Cirrone, et al., Nucl. Instr. and Meth. A 618 (2010) 315.
- [7] M. Ciemala, et al., Nucl. Instr. and Meth. A 608 (2009) 76.
- [8] M. Krämer, et al., Phys. Med. Biol. 45 (2000) 3299.
- [9] F. Le Foulher, et al., IEEE Trans. Nucl. Sci., in press, doi:10.1109/TNS.2010.2048042.
- [10] I. Park, Curr. Appl. Phys. 9 (2009) 852.

A.4 Interaction Vertex Imaging (PMB 2012)

P. Henriquet, **E. Testa**, M. Chevallier, D. Dauvergne, G. Dedes, F. N. Freud, J. Krimmer, J. M. Létang, C. Ray, M.-H Richard and F. Sauli, Design of a Compton camera for 3D prompt- γ imaging during ion beam therapy, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A, 648(Supplement 1) :S20-S23.

Interaction vertex imaging (IVI) for carbon ion therapy monitoring: a feasibility study

P Henriquet¹, E Testa¹, M Chevallier¹, D Dauvergne¹, G Dedes¹,
N Freud², J Krimmer¹, J M Létang², C Ray¹, M-H Richard^{1,2}
and F Sauli³

¹ Institut de Physique Nucléaire de Lyon; Université de Lyon, F-69003 Villeurbanne, France;
IN2P3/CNRS, UMR 5822; Université de Lyon 1, F-69622 Villeurbanne, France

² Université de Lyon, CREATIS; CNRS UMR 5220; Inserm U 1044; INSA-Lyon;
Université Lyon 1; Centre Léon Bérard, Lyon, France

³ TERA Foundation, Novara, Italy

E-mail: e.testa@ipnl.in2p3.fr

Received 20 December 2011, in final form 18 April 2012

Published 2 July 2012

Online at stacks.iop.org/PMB/57/4655

Abstract

Proton imaging can be seen as a powerful technique for online monitoring of ion range during carbon ion therapy irradiations. Indeed, a large number of secondary protons are created during nuclear reactions, and many of these protons are likely to escape from the patient even for deep-seated tumors, carrying accurate information on the reaction vertex position. Two detection techniques have been considered: (i) double-proton detection by means of two forward-located trackers and (ii) single-proton detection in coincidence with the incoming carbon ion detected by means of a beam hodoscope. Geant4 simulations, validated by proton yield measurements performed at GANIL and GSI, show that ion-range monitoring is accessible on a pencil-beam basis with the single-proton imaging technique. Millimetric precision on the Bragg peak position is expected in the ideal case of homogeneous targets. The uncertainties in more realistic conditions should be investigated, in particular the influence of tissue heterogeneity in the very last part of the ion path (about 20 mm).

(Some figures may appear in colour only in the online journal)

1. Introduction

Online monitoring of the dose during treatments is one of the major challenges for the quality assurance of hadrontherapy. The ballistic precision of carbon ions, together with their large biological effectiveness at the end of their path in tissues, makes it possible to conform the dose to the tumor with high accuracy. Moreover, carbon ion therapy proves

to be efficient for some radioresistant tumors, while sparing almost completely healthy tissues located downstream, alongside the ion beam and, to a lesser extent, in front of the tumor. However, slight deviations from the treatment plan may have dramatic consequences on the treatment outcome. Such deviations may arise from patient mispositioning, organ motion, changes in either tumor or healthy tissue volumes during the treatment period and from uncertainties in the stoichiometric calibration of the x-ray CT image used for planning.

So far, the only way to check online that the dose is deposited at the right place is to take advantage of nuclear reactions, although they are not directly associated with dose deposition (governed by electromagnetic interaction processes). Some of the nuclear reactions give rise to the production of radioactive isotopes (^{11}C , ^{10}C and ^{15}O) which decay by means of positron emission. In the case of carbon ion therapy, the carbon isotopes are mainly concentrated close to the Bragg peak region. They allow for positron emission tomography (PET), which was used online at the GSI test treatment facility until 2008 (Enghardt *et al* 2004). Other sources of secondary radiation originating from nuclear reactions are envisaged for online imaging. Prompt gamma rays are intensively studied as their emission profile was shown to be correlated with the ion range in matter for both protons (Min *et al* 2006) and carbon ions (Testa *et al* 2008). Moreover, their fairly large multiplicity, together with their quasi-instantaneous emission, makes it possible to consider real-time monitoring of the ion range during proton or carbon treatments (Testa *et al* 2010, Moteabbed *et al* 2011). This would represent a major advance in the quality assurance as compared to PET for which the lifetimes of the radioactive isotopes delay the information.

In this work, we explore a third modality for online control of the ion range that has been first proposed by Amaldi *et al* (2010). This method called interaction vertex imaging (IVI) is based on the detection of secondary protons to reconstruct nuclear emission vertices. In the case of carbon ion therapy, it has been shown that a large number of protons are generated during nuclear collisions along the primary ion path (Gunzert-Marx *et al* 2008). As protons originating from the projectile nuclei have a most probable velocity and emission direction close to the incident ion direction, they are likely to escape from the patient and to be detected with high efficiency by means of a particle detector located downstream from the patient. The aim is finally to provide a means of controlling the ion range by comparing the distributions of reconstructed vertices calculated in the treatment planning stage and the distributions measured during the irradiation. This comparison of measured and simulated distributions is also performed during the control procedure of PET devices used at GSI or HIT where predicted and measured β^+ distributions are compared to detect potential deviations from the treatment plan (Enghardt *et al* 2004). In the case of active beam delivery, ‘real-time’ ion-range control can be defined as the monitoring of the range of each single pencil beam (raster position).

We present the results of a preliminary study which investigates the potentiality of this method to determine in real time the Bragg peak location. Two techniques have been considered: double-proton interaction vertex imaging (DP-IVI, coincidence between two protons emitted from the same vertex) and single-proton interaction vertex imaging (SP-IVI, the vertex is reconstructed using the incident carbon ion trajectory, determined by a beam hodoscope). Section 2 presents the IVI principles, our simulation tool (Geant4 9.2) and its validation against experimental proton yields and finally the scope of this work. Results are then discussed, in particular regarding the spatial resolution that can be expected on a pencil-beam basis with IVI.

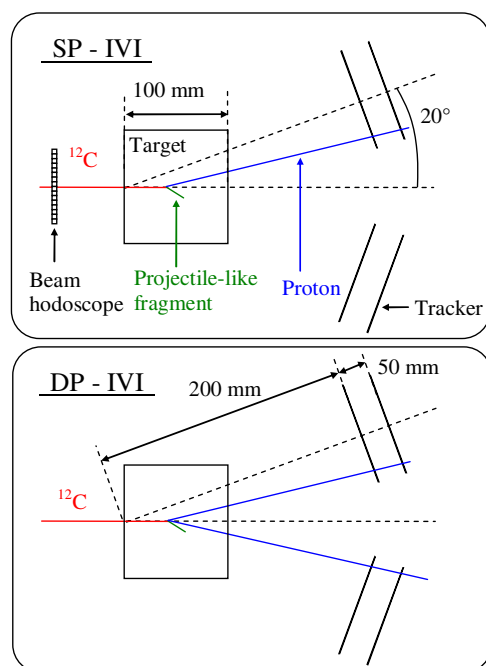


Figure 1. Principle of proton IVI and description of the setup used in our simulation. Upper diagram: single-proton imaging (SP-IVI): only one trajectory is required, provided the incident transverse position of the carbon ion beam is determined, by means of a beam hodoscope. Lower diagram: double-proton imaging (DP-IVI): two protons are emitted from the same interaction vertex. Two sets of tracking detectors are used to reconstruct the intersection point of the trajectories. Target: PMMA cylinder 10 cm in length and diameter used for the comparison of SP-IVI and DP-IVI. Tracker: pair of 50 μm thick silicon detectors of $10 \times 10 \text{ cm}^2$.

2. Materials and methods

2.1. IVI principles and the common features of the simulated setups

Interaction vertex reconstruction is a core issue in high-energy experiments. For hadrontherapy control purposes, it can consist in determining the intersection of two trajectories assumed to be straight lines. Two detection techniques have been considered, and are presented in figure 1: (i) double-proton detection (DP-IVI) by means of two forward-located detectors (called ‘trackers’), and (ii) single-proton detection, in coincidence with the incoming carbon ion detected by means of a beam hodoscope (SP-IVI). Although double-proton detection necessarily leads to lower detection statistics, it was still considered because it requires a simpler setup (without beam hodoscope).

For this initial feasibility study, a simple reconstruction algorithm is sufficient. The vertex is defined as the point at minimum and equal distances between the two straight lines of the proton and incident ion trajectories (SP-IVI) or the two proton trajectories (DP-IVI). More sophisticated algorithms using most likely trajectories will probably lead to higher image quality, once the principles of the method are well established.

The basic features of the simulated setups correspond to figure 1: a PMMA target and two trackers placed 20 cm from the target entrance and at $\theta = 20^\circ$ with respect to the beam

direction. Trackers consist of two pairs of $10\text{ cm} \times 10\text{ cm} \times 50\text{ }\mu\text{m}$ silicon detectors. The distance between the two silicon detectors is 5 cm. The spatial resolution of these detectors was conservatively considered to be equal to the pixel size although we know that it can be far smaller, considering the pixellated CMOS detectors currently available at IPHC-Strasbourg (Baudot *et al* 2009).

The beam hodoscope developed in our laboratory is composed of square scintillating fibers 1 mm in width. Since nuclear reactions induced in this detector are negligible, they are not modeled in the simulations. As a matter of fact, a set of two hodoscopes is in principle required to obtain the incidence direction of the beam, but it can be assumed that, sufficiently close to the patient, the transverse position of the beam provides enough information. On the whole, the geometrical parameters of the setup are not crucial, apart from the angular position of the trackers: as secondary protons are emitted in the forward direction, this angular position is a trade-off between statistics and precision of vertex reconstruction (the latter requires large angles for sharper intersection of trajectories). It was set to 20° in order to optimize vertex reconstruction precision.

2.2. The Monte Carlo simulation tool and its validation against experimental data

Monte Carlo simulations have been increasingly used in the field of ion beam therapy in recent years. The most popular Monte Carlo packages are FLUKA (Fassò *et al* 2005), Geant4 (Apostolakis *et al* 2009), SHIELD-HIT (Gudowska *et al* 2004) and PHITS (Iwase *et al* 2002). Studies using such codes can be classified into the following topics: macro- (Pshenichnov *et al* 2008) and micro- (Villagrasa *et al* 2011) dosimetry and nuclear imaging for hadrontherapy monitoring (Moteabbed *et al* 2011) (references are examples of studies among many others using the Geant4 toolkit like this work).

We have chosen the Geant4 toolkit (version 9.2) whose high configurability allows users to choose either to assemble a physics list in a process-by-process approach or, alternatively, to use pre-defined partial or complete lists, which are already included in the Geant4 package. The complete user-defined physics list applied in this study can call two different nuclear reaction models, namely the binary cascade (BC) and the quantum molecular dynamics (QMD) models. This makes it possible to evaluate the influence of model uncertainties on the energy and angular spectra of secondary protons. Unless otherwise mentioned, the results shown in this paper have been obtained with the QMD model which in general provides a better description of the emission yields at beam energies commonly used in hadrontherapy (Böhlen *et al* 2010).

Both electromagnetic and hadronic physics models are regularly updated and improved in Geant4. Regarding the present feasibility study, two quantities are of particular interest: the yield of secondary protons emerging from the target and proton straggling that is the main source of uncertainty in reconstructed vertex locations. According to the conclusions of previous works (Pshenichnov *et al* 2010, Grevillot *et al* 2010), we can consider that Geant4 9.2 predictions of such quantities are satisfactory for a feasibility study. Nevertheless, to be fully confident in our simulations, we performed our own validation of the properties of secondary protons.

We focus here on the validation of the secondary proton yields: such yields have been measured in the framework of this study at high energy (310 MeV u^{-1}) to complete experimental data obtained at GSI (Gunzert-Marx *et al* 2008) with $200\text{ MeV u}^{-1}\text{ }^{12}\text{C}$ beam and a 128 mm thick water target and at GANIL (Braunn *et al* 2011) with $95\text{ MeV u}^{-1}\text{ }^{12}\text{C}$ beam and PMMA targets of various thicknesses (the comparison with simulations is done with the 25 mm target).

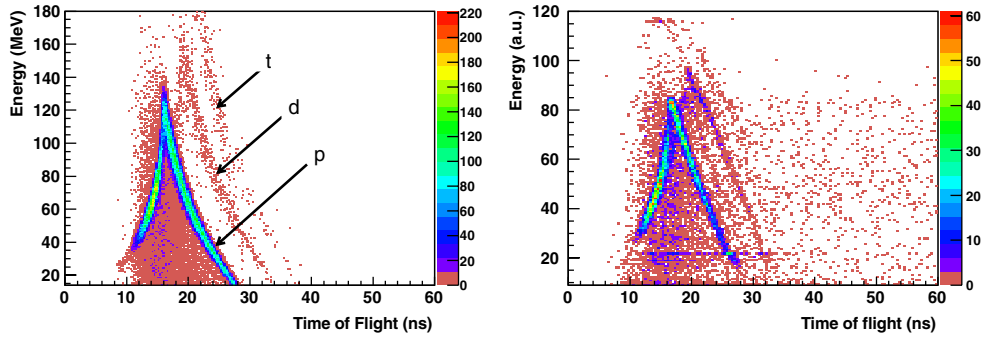


Figure 2. Energy versus time of flight (expressed in nanoseconds) distributions obtained for 310 MeV u^{-1} carbon ions incident on a 21 cm thick water target with the telescope located at 30° with respect to the beam direction and 2.2 m from the target center. Left: simulation, right: measurements (GSI experiment). Protons, deuterons and tritons are referred to as *p*, *d* and *t* in the simulated distributions (the background events are mainly due to fragmentation reactions in the scintillator).

We used a $310 \text{ MeV u}^{-1} {}^{12}\text{C}$ ion beam irradiating a 21 cm thick water target. A single telescope was successively placed at 30° and 45° with respect to the beam and in the forward direction, at a distance of 2.2 m from the target center. This telescope consisted of a thin plastic scintillator followed by a NaI(Tl) scintillator cylinder 5 cm in diameter and 5 cm in length. Another thin scintillator was set upstream from the target to allow time of flight (TOF) measurements, triggered by incident ions. The TOF of the detected particle, together with the energy deposited in the NaI(Tl) detector, allowed us to identify particles, namely protons, deuterons and tritons (figure 2). The triangular shape of the distributions corresponding to each particle is due to the fact that high-energy particles (with TOF lower than 17 ns) cross the scintillator and deposit only a fraction of their energy. The energy scale (vertical axis) corresponds to the equivalent proton energy deposition: the maximum energy deposited by protons in the 5 cm long NaI scintillator (upper point of the triangular shape distribution) was set to the corresponding energy deposition calculated by SRIM (Ziegler *et al* 2010).

Taking into account the solid angle of the telescope, we report in figure 3 the measured and simulated values of the detected proton yields as a function of detection angle for the three beam energies (95, 200 and 310 MeV u^{-1}). Apart from small angles ($<5^\circ$), simulations overestimate the secondary proton yields at 200 and 310 MeV u^{-1} : this overestimation ranges from 10% to 40% at 200 MeV u^{-1} and from 30% to 50% at 310 MeV u^{-1} (the percentages are related to experimental values). At 95 MeV u^{-1} , the simulations lead to secondary proton yields lower than experimental yields: 20% at 16° and 87% at 40° (for the QMD model). Nevertheless, the overall agreement was considered satisfactory enough to carry out this feasibility study using Geant4 9.2, especially with trackers placed at 20° with respect to the beam direction.

2.3. The scope of the feasibility study

This feasibility study consists in determining the basic IVI signal features, the best IVI modality (single- or double-proton vertex imaging) and the influence on reconstructed vertex profiles of the main following parameters: ion range, target thickness and number of incident ions. The aim is threefold: (i) to evaluate the maximum target thickness beyond the Bragg peak allowing IVI monitoring (target-thickness influence), (ii) to determine the relation between the ion range and the reconstructed vertex distribution falloff (ion-range influence) and (iii) to

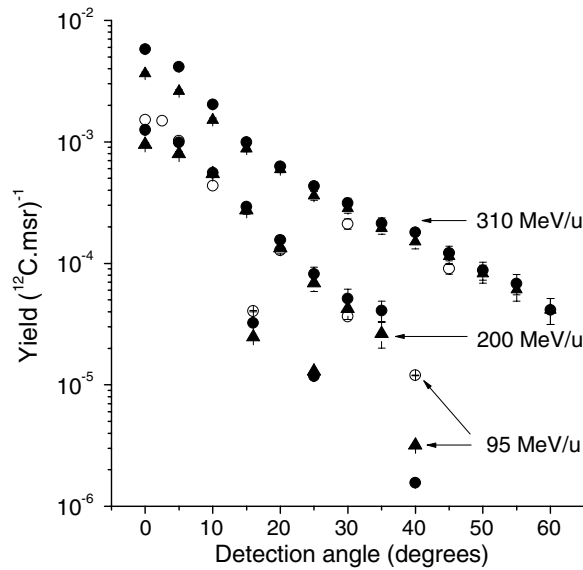


Figure 3. Experimental (open symbols) and simulated (filled symbols) proton emission yields as a function of emission angle and carbon ion energy (and target thickness): 310 MeV u^{-1} ^{12}C , 210 mm water target (GSI experiment), 200 MeV u^{-1} ^{12}C , 128 mm water target (Gunzert-Marx *et al* 2008) and 95 MeV u^{-1} ^{12}C , 25 mm PMMA target (Braunn *et al* 2011). Simulations have been performed with the QMD (circles) and BC (triangles) models.

give an order of magnitude of the number of incident ions required to measure the ion range with millimetric precision (influence of the number of incident ions).

In order to define the position of the distribution falloff, the vertex distribution is fitted with the following four-parameter sigmoid function: $a + b \times \text{erfc}[c(z - d)]$, where z is the target depth, erfc is the complementary error function and a , b , c and d are the parameters; d corresponds to the inflection point of the complementary error function, which can be assumed to provide reliable information to estimate the ion range.

2.3.1. Basic IVI signal features. The basic IVI signal features are the generated vertex profile and the secondary proton features. We simulated a generated vertex profile for a carbon ion beam of intermediate energy: 200 MeV u^{-1} carbon ions incident on a cylindrical PMMA target of 10 cm in length and diameter. Regarding secondary proton features, they are well known through nuclear reaction studies, both for nuclear physics fundamental research (see, e.g., (Hüfner 1985, Lynch 1987)) and for hadrontherapy purpose (Schardt *et al* 2010). Some experiments aiming at measuring yields of secondary fragments were recently carried out at GANIL (95 MeV u^{-1} ^{12}C on thick—a few centimeters—targets in 2008 (Braunn *et al* 2011) and thin targets of various materials in 2011) and at GSI (0.2–1 GeV u^{-1} carbon, oxygen and iron ions on thin carbon, silicon and gold targets in August 2011). Data from Gunzert-Marx *et al* (2008) and Braunn *et al* (2011) have been used in this work.

It has been shown that fragments emitted from the projectile are produced with about the same velocity as the primary ions. As they have a lower charge than incident projectiles, their range is in general longer, which produces a dose tail after the Bragg peak. Among the charged fragments that escape from the target, protons constitute a large majority, which is the main motivation for focusing our discussion on proton properties. Moreover, the angular

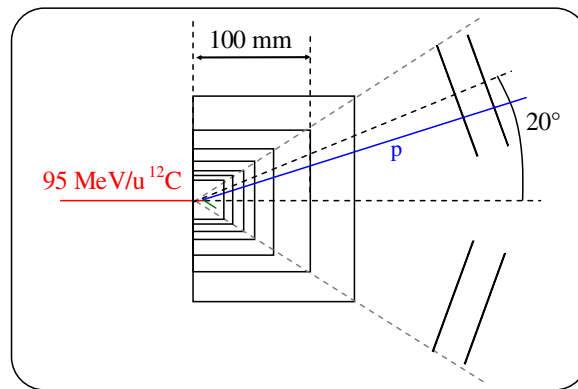


Figure 4. Diagram of the various vertex detection setups simulated to study the influence of the target thickness on the interaction vertex distributions for a ^{12}C ion beam with 2 cm range in PMMA. Cylindrical PMMA target thickness values: 25, 30, 40, 50, 70, 100 and 150 mm.

distributions of fragments are relatively peaked in the beam direction due to nuclear reaction kinematics (Matsufuji *et al* 2005).

The main properties of secondary protons are partly illustrated in this work by simulated energy spectra and angular distributions of secondary protons emitted during nuclear reactions induced by ^{12}C ion beams (75, 150 and 300 MeV u^{-1}) in a thin PMMA target (1 mm thick). Both BC and QMD results are presented in order to give an idea of model uncertainties. The differences between simulated and measured proton energy spectra emitted from a thick target (Gunzert-Marx *et al* 2008) are of the same order of magnitude.

2.3.2. Comparison of SP-IVI and DP-IVI. The comparison of single- and double-proton imaging is performed with the setup represented in figure 1 and 200 MeV u^{-1} incident carbon ions. The reconstructed vertex distributions are discussed in terms of statistics and shapes.

2.3.3. Target-thickness influence. As the falloff position of the vertex distribution is expected to be mainly driven by the secondary protons emitted typically in the last 20 mm of the carbon ion path, we investigate the target thickness issue with a low beam energy of 95 MeV u^{-1} (20 mm range in PMMA). The cylindrical PMMA target thickness values are the following: 25, 30, 40, 50, 70, 100 and 150 mm (figure 4). The target diameter varies in such a way that all detected protons escape from the target through the target exit surface perpendicular to the beam direction.

2.3.4. Ion-range influence. In order to study the influence of the ion range on the reconstructed vertex distributions, a clinically more relevant target is used: a head phantom consisting of a hollow bone-equivalent sphere (density 1.85 g cm^{-3}) containing cortical tissue-equivalent material (density 1.03 g cm^{-3}). The sphere outer diameter and thickness are 200 and 3 mm, respectively. The distance between the trackers and target entrance is increased by 5 cm with respect to the previous simulation geometry due to the larger target size (figure 5).

2.3.5. Influence of the number of incident ions. Finally, the statistical fluctuations of the vertex profile are likely to be the main source of uncertainties in the context of ‘real-time’

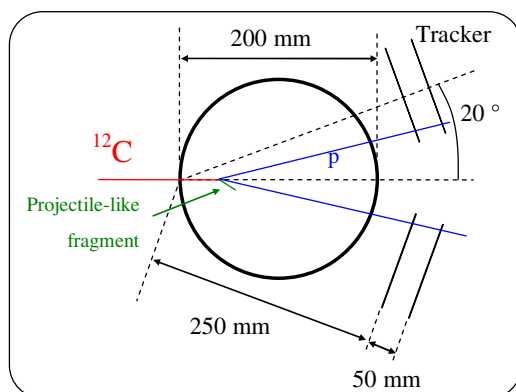


Figure 5. Diagram of the spherical head phantom simulation used to study the influence of the ion range on the interaction vertex distributions. It consists of a hollow bone-equivalent sphere filled with cortical tissue-equivalent material. The sphere diameter and thickness are 200 and 3 mm, respectively.

ion-range monitoring. The monitoring of an active beam delivery system would ideally provide feedback for each raster position. About 7×10^8 ^{12}C ions are needed to deliver an absorbed dose of 1 Gy in a tumor of 120 cm^3 located between 6 and 11 cm in depth (Krämer *et al* 2000). With about 10^4 raster positions, the number of incident ions N_{ions} per raster position typically ranges from 10^4 to 10^6 (with higher N_{ions} values at the distal edge).

3. Results

3.1. Basic IVI signal features

3.1.1. Generated vertex distributions. Figure 6 presents the simulated longitudinal distribution of vertices generated by 200 MeV u^{-1} carbon ions incident on a cylindrical PMMA target. The depth-dose distribution (gray line) is represented in order to illustrate the 75 mm range of such ions in PMMA with a density of 1.19 g cm^{-3} . Vertices induced by primary (blue line) and secondary (red line) ions are also indicated.

We can see that, already for 200 MeV u^{-1} incident ions, vertices are mainly induced by secondaries. As expected, the best correlation between the vertex profile and the ion range is obtained with the primary vertices produced by incident ions. We can also note a slight decrease in the distribution of primary vertices due to the attenuation of the primary ion beam. The drop of the total vertex distribution at the Bragg peak position is finally not as dramatic as one might expect. If we define the contrast as the ratio of the vertex yield at the Bragg peak and a few millimeters beyond the Bragg peak, the contrast is about 1.6. Nevertheless, as we will see in section 3.2, protons emitted off secondary vertices are unlikely to escape from the target. Secondary vertices are mainly induced by light particles such as neutrons and protons, which lead to the emission of low-energy protons issued from target nuclei.

3.1.2. Secondary proton features. Figure 7 presents simulated energy spectra and angular distributions of secondary protons emitted during nuclear reactions induced by ^{12}C ion beams (75, 150 and 300 MeV u^{-1}) in a thin PMMA target (1 mm thick). As we can see in the energy spectra, a large proportion of secondary protons emitted from the projectile is moving with

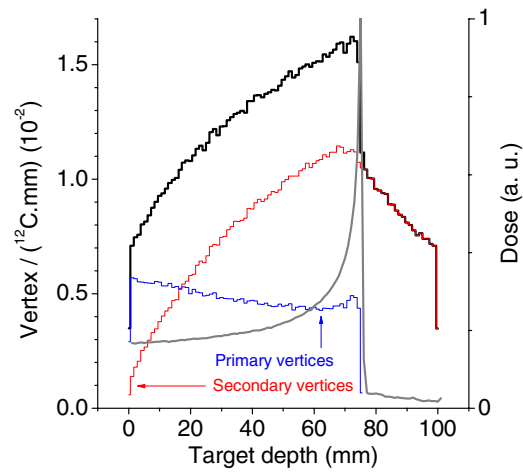


Figure 6. Longitudinal distribution of vertices generated in the simulations, for 200 MeV u^{-1} carbon ions incident on a cylindrical PMMA target of 10 cm in length and diameter. Secondary vertices correspond to vertices induced by secondary projectiles. The dose deposition profile is also represented (gray line).

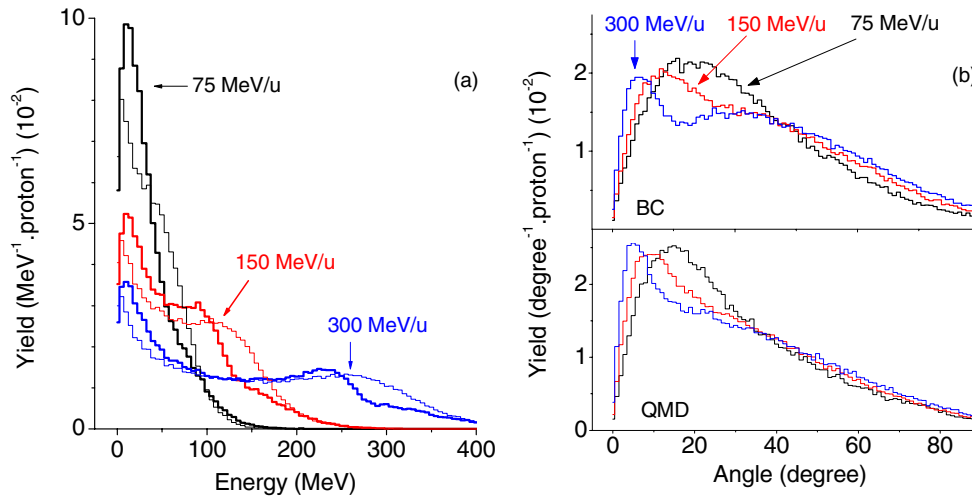


Figure 7. Energy spectra (a) and angular distributions (b) of secondary protons emitted from nuclear reaction vertices induced by ^{12}C ion beams (75 , 150 and 300 MeV u^{-1}) in a thin PMMA target (1 mm thick) (simulations using the BC (thick lines) and QMD models (thin lines)).

about the same velocity as the primary ions of 150 and 300 MeV u^{-1} . At 75 MeV u^{-1} this component cannot be distinguished from the low-energy component due to protons emitted from target nuclei. Regarding angular distributions, we can observe that roughly half of the secondary protons are emitted at angles smaller than 40° , which provides a strong indication for positioning the trackers to maximize counting statistics. Energy and angular spectra obtained with the BC and QMD models are in overall good agreement.

Another crucial feature for double-proton imaging is the multiplicity distribution of protons emitted during nuclear reactions since this imaging technique consists in detecting

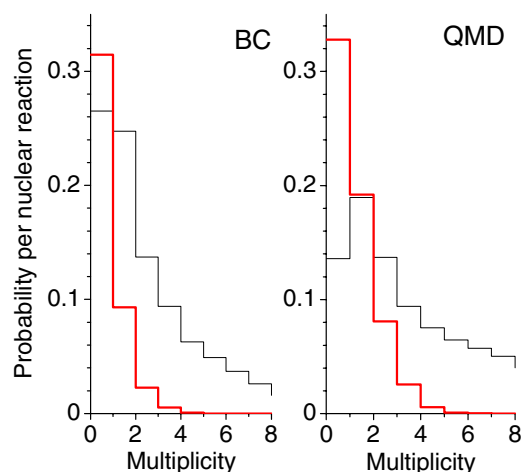


Figure 8. Multiplicity distributions of protons emitted during nuclear reactions induced by $300 \text{ MeV u}^{-1} {}^{12}\text{C}$ ion beams in a thin PMMA target (1 mm thick) with the BC (left) and QMD (right) models. Thin lines: total multiplicity distributions; thick lines: multiplicity distributions of protons with energies larger than 80% of the incident ion specific energy (in MeV u^{-1}). Note that a same event is likely to have its multiplicity reduced when the energy selection is applied, which explains why the first bin is higher.

two protons coming from the same interaction vertex. Figure 8 shows distributions obtained from $300 \text{ MeV u}^{-1} {}^{12}\text{C}$ ion beams with the BC and QMD models (thin black lines). Although these distributions are notably different, both of them have a relatively large mean multiplicity value between 3 and 4. Nevertheless, in order to be fully meaningful for IVI, such multiplicity distributions have to be conditioned by relatively large proton energies in such a way that protons are likely to escape from the target. As the higher the primary ion energy, the longer its path in the target, we have chosen to define large proton energies as a percentage of the primary ion energy. The multiplicity distributions of protons with energies larger than 80% of the incident ion specific energy (in MeV u^{-1}) represented by thick red lines in figure 8 are dramatically reduced but the probability of multiple emissions remains promising around 15% (BC)–30% (QMD) with $300 \text{ MeV u}^{-1} {}^{12}\text{C}$ ions and 10–20% with $75 \text{ MeV u}^{-1} {}^{12}\text{C}$ ions (not shown). Double-proton imaging is therefore worthwhile to be investigated.

3.2. Comparison of SP-IVI and DP-IVI

Figure 9 shows the generated and reconstructed vertex distributions (solid lines) along with the generated positions of the reconstructed vertices (dotted lines), which will be denoted as ‘real’ vertex positions. Indeed, the reconstruction artifacts may lead to systematic deviations between generated and reconstructed positions. The single-proton distribution is one order of magnitude below the generated vertex distribution. This corresponds to a single-tracker setup efficiency of about 10%, a fairly high value, which can be explained by the forward emission of protons.

The two-proton distribution is one order of magnitude lower than the single-proton one. This means that the two-proton detection probability roughly corresponds to the square of the single-proton detection probability. Given the large probability of multi-proton emission during one collision event (see figure 8), this is not surprising. Note that fortuitous events like the coincidence between two secondary protons emitted from two distinct vertices do not lead

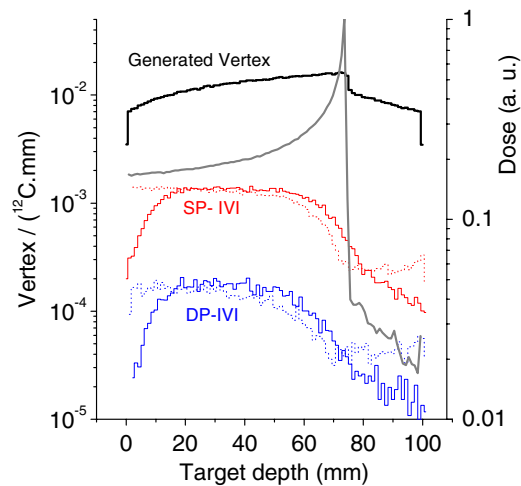


Figure 9. Total generated (top) and reconstructed (bottom) vertex yield distributions with the setup represented in figure 1 and 200 MeV u^{-1} incident carbon ions. Dotted lines correspond to the real positions of the reconstructed vertices. The depth-dose distribution is also shown. Number of incident ions: 10^6 .

to a dramatic deterioration of resolution. The shapes of the two distributions are very similar so that we can go right to the conclusion that single-proton detection is preferable, favoring high statistics, even if it requires a beam hodoscope to tag each incident carbon ion.

The comparison between the reconstructed and real vertex positions shows a shift of the falloff and a deficit in the reconstructed profile at target entrance and exit. Proton straggling in the target may lead to reconstructed trajectories relatively far from real vertices. In such cases, the segment corresponding to the minimum distance between the straight lines (proton and incident ion trajectories) (SP-IVI) or the two-proton trajectories (DP-IVI)) tends to be downstream from the real vertex. This explains the shift between the reconstructed and real distribution drops and the reconstruction deficit at target entrance. The reconstruction deficit beyond the Bragg peak position corresponds to secondary vertices far from the beam position: the reconstruction assumption that vertices lie along the incident beam direction leads to reconstructed vertices upstream from the real vertices. Despite these differences between the real and reconstructed vertex profiles, the latter are strongly correlated with the ion range. Moreover their falloff contrast is about 5, much larger than the generated vertex distribution contrast. This confirms the expectation mentioned in the previous subsection: protons emitted from secondary vertices are unlikely to escape from the target. Finally, the detection statistics is high: for a beam intensity of the order of 10^8 ions per second during carbon ion therapy, we can expect to reconstruct 10^5 vertices per second per millimeter of the path of the primary beam with the aforementioned detection setup. IVI therefore seems promising for ion-range monitoring during carbon ion therapy.

3.3. Target-thickness influence

Figure 10 shows the reconstructed vertex distributions obtained with the various target thickness values, along with complementary error function fits. The reconstructed vertex yield clearly decreases as a function of target thickness since the escape probability of secondary protons decreases. The profile obtained with a 150 mm thick target is not represented because

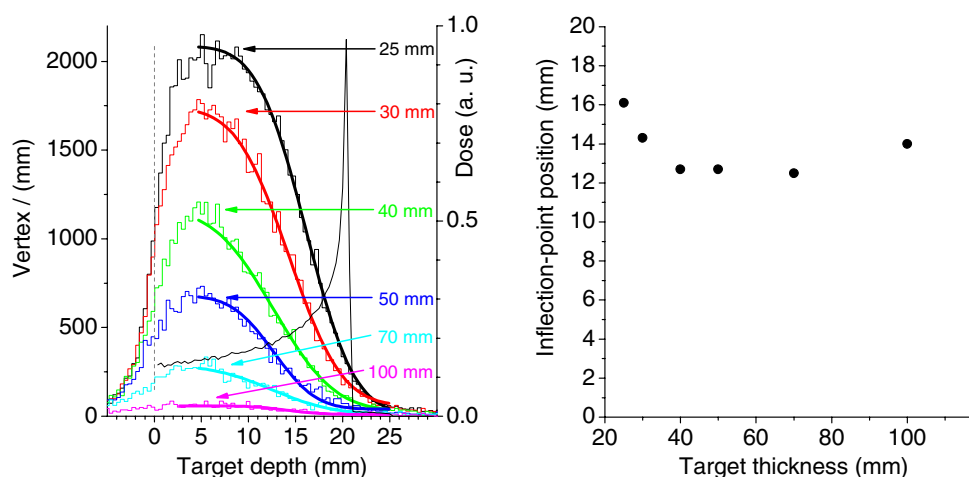


Figure 10. Left: SP-IVI reconstructed vertex distributions for a low beam energy of 95 MeV u^{-1} (2 cm range in PMMA) and the various targets represented in figure 4. The distribution obtained with a 150 mm thick target is not represented (it is flat with a yield of a few vertices mm^{-1}). The smooth lines correspond to fits with the complementary error function. Right: Inflection point position (determined from the fits) as a function of the ion range. Number of incident ions per simulation: 10^6 .

only a few vertices are reconstructed per millimeter. A PMMA target thickness beyond the Bragg peak of about 10 cm would be the limit to perform IVI. We can also note a shift of the inflection point position (d) from 16 to 13 mm. The vertex distribution shape slightly changes when increasing the target thickness because the absorption of secondary protons affects more the low-energy protons emitted at the end of the ion path than those produced upstream. The increase of the inflection point position between the target thicknesses of 70 and 100 mm shows that the fit function is probably not appropriate in high attenuation conditions. The main conclusion that can be drawn from the previous observations is that IVI is able to provide information on the last two centimeters of the ion path for target thicknesses beyond the Bragg peak location lower than about 8 cm. Further studies are considered to assess to what extent IVI can be sensitive to variations of the target density close to the Bragg peak.

It should be noted that, in principle, this target influence on the inflection point position is not an issue since the ion-range control consists in comparing the distributions of reconstructed vertices calculated in the treatment planning stage and measured during the irradiation. In practice, inter-fractional changes of the patient anatomy may have an influence on the reconstructed vertex distribution. Nevertheless, this influence should be much lower than a target thickness increase of 8 cm but it has to be studied further.

3.4. Ion-range influence

Figure 11(a) shows the reconstructed vertex distributions in the head phantom for various ion beam energies (300, 250, 200 and 150 MeV u^{-1}). As expected, the shorter the ion range, the lower the reconstructed vertex yields. It is noteworthy that the distribution obtained with the 150 MeV u^{-1} ion beam (blue line) is clearly visible, even though the target thickness beyond the Bragg peak is about 15 cm: with such a thickness beyond the Bragg peak, the reconstructed vertex distribution was not visible when using a 95 MeV u^{-1} ion beam. Indeed, apart from geometrical considerations (the path to escape the target was on average longer for the cylindrical target described above), the relatively high-energy protons emitted in the

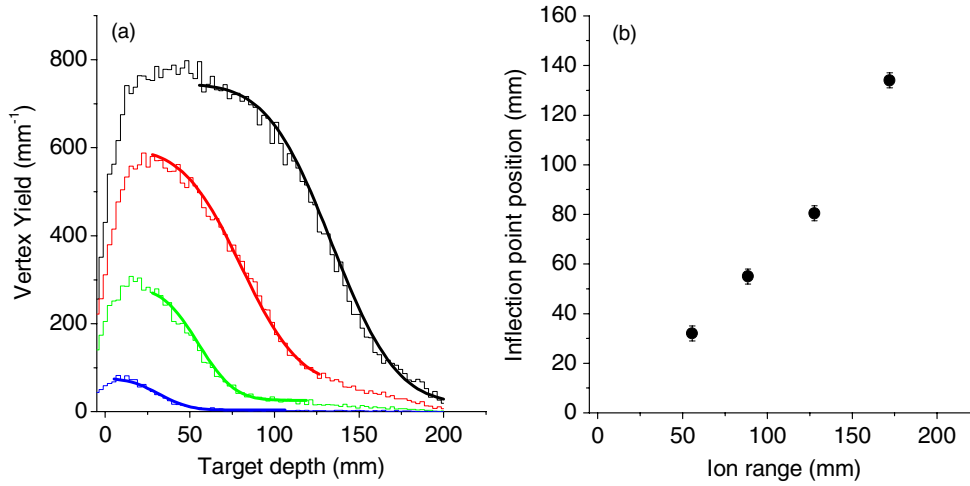


Figure 11. (a) SP-IVI reconstructed vertex distributions in the head phantom (diameter of 20 cm) for various ion-beam energies (300, 250, 200 and 150 MeV u⁻¹). The smooth lines correspond to fits with the complementary error function. (b) Inflection point position (determined from the fits) as a function of the ion range. Number of incident ions per simulation: 10⁶.

first centimeters of the ion path are able to escape from the target and provide information on the ion range. Nevertheless, with such a target thickness (15 cm beyond the Bragg peak), the current SP-IVI technique is unlikely to be very sensitive to any ion-range shift that may be induced by heterogeneities at the end of the ion path.

Figure 11(b) shows the inflection point position as a function of the ion range. This function is strictly increasing. At lower ion ranges, the influence of the target thickness beyond the Bragg peak is not negligible, which leads to a change of the function slope.

3.5. Influence of the number of incident ions

In order to evaluate the uncertainties in the vertex profile due to statistical fluctuations, a simulation with 10⁸ incident carbon ions of 200 MeV u⁻¹ was carried out. This simulation was processed in order to vary the size of the incident ion bunches: from 5000 bunches of 2×10^4 ions to 100 bunches of 10⁶ ions. Each vertex profile was fitted with the complementary error function. Distributions of inflection point positions d were calculated for N_{ions} ranging from 2×10^4 to 2×10^6 . The inset of figure 12 shows the distribution of d values obtained for $N_{\text{ions}} = 10^5$. The standard deviation σ_d of the inflection point position distribution is presented as a function of N_{ions} in figure 12. The line corresponds to the following fit function: $p_1 + p_2 / \sqrt{N_{\text{ions}}}$ with $p_1 = 0.7$ mm and $p_2 = 356$ mm.ion^{1/2}. As expected σ_d presents a behavior close to an inverse square root law with a steep decrease up to $N_{\text{ions}} \sim 2 \times 10^5$. If 5 mm FWHM is considered as a reasonable confidence interval, we believe that IVI can provide reliable information with a number of incident ions N_{ions} of the order of 10⁵ or even lower if the detection solid angle can be increased. This conclusion would remain valid even if we increase the ratio between simulated and measured secondary proton yields up to a factor of 2.

4. Conclusion

In this work, we have investigated the feasibility of ion-range monitoring during carbon ion therapy by means of interaction vertex imaging with secondary protons. This feasibility study

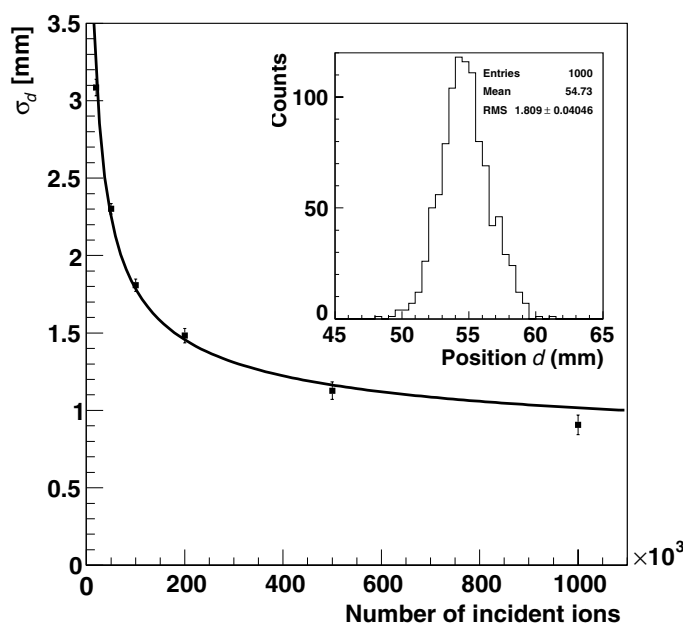


Figure 12. Standard deviation of the distribution of inflection point positions d for various incident ion numbers. Simulation conditions: irradiation of the head phantom with a beam of 200 MeV u^{-1} . The line corresponds to an inverse square root function (see the text). Inset: distribution of the inflection point positions for 1000 bunches of 10^5 incident ions.

was performed with the Geant4 Monte Carlo simulation toolkit (version 9.2) validated against experimental data of secondary proton yields. The secondary proton yields obtained at GSI in the context of this feasibility study were reported.

The comparison of single- and double-proton interaction vertex imaging systems showed that the former is clearly the most promising, although it requires the development of a challenging beam hodoscope, under progress at IPNL. The target thickness and ion energy have a major influence on reconstructed vertex profiles. The main conclusion is probably that IVI is able to provide information on the last two centimeters of the ion path for (tissue-equivalent) target thicknesses beyond the Bragg peak location lower than about 8 cm.

Spatial resolution and detection efficiency are the main features of an imaging device. As already mentioned in the introduction, ion-range monitoring is based on the comparison of nuclear imaging distributions (PET, prompt gamma or interaction vertex imaging) calculated in the treatment planning stage (Monte Carlo simulations) and measured during the irradiation. In the case of interaction vertex imaging, uncertainties will be mainly due to heterogeneities at the end of the ion path (that may not affect the reconstructed vertex profile) and statistical fluctuations. Further studies are in progress to determine whether IVI can detect variations of target density at the end of the ion path. The influence of inter-fractional anatomical changes on reconstructed vertex distributions will be studied as well. Regarding statistical fluctuations, our feasibility study shows that monitoring every pencil beam during active treatment delivery should be possible: millimetric precision can be obtained with 2×10^5 incident ions, which is a typical number of ions per raster position.

This work is an ongoing effort, which gives rise to both simulation studies to optimize the system, and to experimental tests using the beam hodoscope developed at IPNL and the CMOS tracking detectors provided by IPHC-Strasbourg.

Acknowledgments

This research project has been partly supported by the Regional Program for Research in Hadrontherapy (PRRH-ETOILE funded by the Rhône-Alpes Region) and the ENVISION European project (grant agreement no 241851). Monte Carlo simulations have been run at the IN2P3 Computing Center (CC-IN2P3) in Lyon, France.

References

- Amaldi U, Hajdas W, Iliescu S, Malakhov N, Samarati J, Sauli F and Watts D 2010 Advanced quality assurance for CNAO *Nucl. Instrum. Methods A* **617** 248–9
- Apostolakis J *et al* 2009 Geometry and physics of the Geant4 toolkit for high and medium energy applications *Radiat. Phys. Chem.* **78** 859–73
- Baudot J *et al* 2009 First test results of MIMOSA-26, a fast CMOS sensor with integrated zero suppression and digitized output *Nucl. Sci. Symp. Conf. Rec. (NSS/MIC) 2009 IEEE* pp 1169–73
- Böhlen T T, Cerutti F, Dosanjh M, Ferrari A, Gudowska I, Mairani A and Quesada J M 2010 Benchmarking nuclear models of FLUKA and GEANT4 for carbon ion therapy *Phys. Med. Biol.* **55** 5833–47
- Braunn B *et al* 2011 Nuclear reaction measurements of 95 MeV u^{-1} ^{12}C interactions on PMMA for hadrontherapy *Nucl. Instrum. Methods B* **269** 2676–84
- Enghardt W, Crespo P, Fiedler F, Hinz R, Parodi K, Pawelke J and Pönisch F 2004 Charged hadron tumour therapy monitoring by means of PET *Nucl. Instrum. Methods A* **525** 284–8
- Fassò A, Ferrari A, Ranft J and Sala P R 2005 FLUKA: a multi-particle transport code CERN-2005-10, INFN/TC-05/11 and SLAC-R-773
- Grevillot L, Frisson T, Zahra N, Bertrand D, Stichelbaut F, Freud N and Sarrut D 2010 Optimization of GEANT4 settings for Proton Pencil Beam Scanning simulations using GATE *Nucl. Instrum. Methods B* **268** 3295–305
- Gudowska I, Sobolevsky N, Andreo P, Belkic D and Brahme A 2004 Ion beam transport in tissue-like media using the Monte Carlo code SHIELD-HIT *Phys. Med. Biol.* **49** 1933–58
- Gunzert-Marx K, Iwase H, Schardt D and Simon R S 2008 Secondary beam fragments produced by 200 MeV u^{-1} ^{12}C ions in water and their dose contributions in carbon ion radiotherapy *New J. Phys.* **10** 075003
- Hüfner J 1985 Heavy fragments produced in proton-nucleus and nucleus–nucleus collisions at relativistic energies *Phys. Rep.* **125** 129–85
- Iwase H, Niita K and Nakamura T 2002 Development of general-purpose particle and heavy ion transport Monte Carlo code *J. Nucl. Sci. Technol.* **39** 1142–51
- Krämer M, Jäkel O, Haberer T, Kraft G, Schardt D and Weber U 2000 Treatment planning for heavy-ion radiotherapy: physical beam model and dose optimization *Phys. Med. Biol.* **45** 3299–317
- Lynch W G 1987 Nuclear fragmentation in proton- and heavy-ion-induced reactions *Annu. Rev. Nucl. Sci.* **37** 493–535
- Matsufuji N *et al* 2005 Spatial fragment distribution from a therapeutic pencil-like carbon beam in water *Phys. Med. Biol.* **50** 3393–403
- Min C-H, Kim C H, Youn M-Y and Kim J-W 2006 Prompt gamma measurements for locating the dose falloff region in the proton therapy *Appl. Phys. Lett.* **89** 183517–3
- Moteabbed M, España S and Paganetti H 2011 Monte Carlo patient study on the comparison of prompt gamma and PET imaging for range verification in proton therapy *Phys. Med. Biol.* **56** 1063–82
- Pshenichnov I, Botvina A, Mishustin I and Greiner W 2010 Nuclear fragmentation reactions in extended media studied with Geant4 toolkit *Nucl. Instrum. Methods B* **268** 604–15
- Pshenichnov I, Mishustin I and Greiner W 2008 Comparative study of depth-dose distributions for beams of light and heavy nuclei in tissue-like media *Nucl. Instrum. Methods B* **266** 1094–8
- Schardt D, Elsässer T and Schulz-Ertner D 2010 Heavy-ion tumor therapy: physical and radiobiological benefits *Rev. Mod. Phys.* **82** 383
- Testa E *et al* 2008 Monitoring the Bragg peak location of 73 MeV u^{-1} carbon ions by means of prompt γ -ray measurements *Appl. Phys. Lett.* **93** 093506
- Testa M *et al* 2010 Real-time monitoring of the Bragg-peak position in ion therapy by means of single photon detection *Radiat. Environ. Biophys.* **49** 337–43
- Villagrasa C, Francis Z and Incerti S 2011 Physical models implemented in the GEANT4-DNA extension of the GEANT-4 toolkit for calculating initial radiation damage at the molecular level *Radiat. Prot. Dosim.* **143** 214–8
- Ziegler J F, Ziegler M D and Biersack J P 2010 SRIM—the stopping and range of ions in matter (2010) *Nucl. Instrum. Methods B* **268** 1818–23

A.5 Machine-learning for prompt γ monitoring (PMB 2013)

P. Gueth, D. Dauvergne, N. Freud, J.M. Létang, C. Ray, **E. Testa**, D. Sarrut, Physics in Medicine and Biology, 58(13) :4563-4577

Machine learning-based patient specific prompt-gamma dose monitoring in proton therapy

P Gueth^{1,3}, D Dauvergne², N Freud^{1,3}, J M Létang^{1,3}, C Ray², E Testa² and D Sarrut^{1,3}

¹ Université de Lyon, CREATIS, CNRS UMR5220, Inserm U1044, INSA, F-69622 Lyon, France

² Université de Lyon, IPNL, CNRS/IN2P3 UMR5822, F-69622 Lyon, France

³ Centre Léon Bérard, F-69373 Lyon, France

E-mail: david.sarrut@creatis.insa-lyon.fr

Received 15 January 2013, in final form 19 March 2013

Published 14 June 2013

Online at stacks.iop.org/PMB/58/4563

Abstract

Online dose monitoring in proton therapy is currently being investigated with prompt-gamma (PG) devices. PG emission was shown to be correlated with dose deposition. This relationship is mostly unknown under real conditions. We propose a machine learning approach based on simulations to create optimized treatment-specific classifiers that detect discrepancies between planned and delivered dose. Simulations were performed with the Monte-Carlo platform Gate/Geant4 for a spot-scanning proton therapy treatment and a PG camera prototype currently under investigation. The method first builds a learning set of perturbed situations corresponding to a range of patient translation. This set is then used to train a combined classifier using distal falloff and registered correlation measures. Classifier performances were evaluated using receiver operating characteristic curves and maximum associated specificity and sensitivity. A leave-one-out study showed that it is possible to detect discrepancies of 5 mm with specificity and sensitivity of 85% whereas using only distal falloff decreases the sensitivity down to 77% on the same data set. The proposed method could help to evaluate performance and to optimize the design of PG monitoring devices. It is generic: other learning sets of deviations, other measures and other types of classifiers could be studied to potentially reach better performance. At the moment, the main limitation lies in the computation time needed to perform the simulations.

(Some figures may appear in colour only in the online journal)



Content from this work may be used under the terms of the [Creative Commons Attribution 3.0 licence](http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/). Any further distribution of this work must maintain attribution to the author(s) and the title of the work, journal citation and DOI.

1. Introduction

In the last few years, proton therapy became an increasingly used modality for cancer treatment with more than 83 000 treated patients over the last 30 years worldwide (Durante and Loeffler 2009, PTCOG 2012). The proton depth-dose profile, with the so-called Bragg peak, leads to improved dose conformation to the tumor, compared with state-of-the-art intensity modulated radiation therapy (Lomax 1999, Mock *et al* 2004). Proton therapy allows tumors to be exposed to higher doses while limiting the energy deposited in healthy surrounding tissues (Smith 2009, Chera *et al* 2009), particularly after the distal falloff. However, the full potential of the proton ballistics cannot be fully exploited yet as uncertainties remain in the proton range, that could in some cases reach up to 5–15%, 5–6 mm according to (Andreo 2009, Smith 2009, Paganetti 2012). Clinicians generally avoid placing organs at risk behind the Bragg peak. Range uncertainties are notably due to the stoichiometric calibration of the planning CT scan, to organ motion, to inter-session anatomical changes and to patient mispositioning (Paganetti 2012).

Protons undergoing nuclear reactions with target nuclei create radioisotopes as well as high-energy secondary particles. As there is no transmission of the primary beam through the patient as is the case with x-rays, the secondary radiation going out of the patient is the only direct source of information to monitor the treatment. It has been shown that the spatial distribution of the secondary particle production is correlated with the dose distribution and the ion range inside the patient (Parodi and Enghardt 2000, Testa *et al* 2008). It was first proposed to exploit the annihilation gamma-rays originating from positron emitters (^{11}C , ^{15}O and others) produced by nuclear interaction along the beam path. Conventional PET imaging can be used but counting statistics has to be accumulated for as long as 2–30 min due to the rather low activity and positron emitters half lives (~ 20 min for ^{11}C and ~ 2 min for ^{15}O) (Parodi *et al* 2002). During this time, patient motion and biological washout occur, which intrinsically limits PET monitoring (Attanasi *et al* 2011, España *et al* 2011, Moteabbed *et al* 2011). Developments are in progress to try to circumvent these issues by using time of flight (TOF) techniques (Karp *et al* 2008).

Prompt radiation monitoring is another option investigated to overcome the above-mentioned limitations. Depending on the particle used in the incident beam (proton, carbon ion, etc), the use of different types of secondary particles have been studied: (i) Prompt gamma (PG) (Stichelbaut and Jongen 2003, Min *et al* 2006, Testa *et al* 2008) and (ii) secondary protons with the so-called interaction vertex imaging (IVI) (in carbon-ion therapy) (Henriquet *et al* 2012). The present paper focuses on PG imaging only, although the proposed method could probably be applied to IVI as well.

PG monitoring is also being studied to overcome PET monitoring limitations. PG are photons created by inelastic interactions between incident proton and target nuclei. Unlike annihilation photons, PG are emitted quasi-instantaneously (decay time much smaller than 1 ps), with a very broad energy spectrum (from a few 10^5 eV to a few 10^7 eV). Most of them have enough energy to escape the patient. Typically for a $480 \times 480 \times 234 \text{ mm}^3$ water phantom and a 182 MeV proton beam, we observed that 80% of PG escape the target, whereas only 48% of generated gamma do (49% for neutron related gamma, 26% for bremsstrahlung, 64% for positron annihilation). Their use for treatment monitoring faces two main issues: (i) efficiency issues due to their high energy and (ii) discrimination of the PG signal from an intense background noise caused by secondary neutrons.

Testa *et al* propose a PG collimated camera design with multiple slits perpendicular to the beam axis and scintillating crystals coupled to photomultiplier tubes (Testa *et al* 2008). Using a beam-tagging device (hodoscope), one can estimate the position of the emission of a detected

PG as the intersection of the beam axis and the slit plane. TOF and energy windows can be used to discriminate prompt PG from neutrons, thus improving the signal-to-background ratio. Other collimator geometries such as knife-edge slits are investigated by several research groups (Bom *et al* 2012, Jongen and Stichelbaut 2009, Smeets *et al* 2012). Richard *et al* (Richard and Chevallier 2010, Roellinghoff *et al* 2011, Richard 2012) proposed a Compton camera with a scatterer consisting of a stack of silicon strip detectors and a position-sensitive scintillating absorber. Events consisting of a Compton interaction in the silicon detector and subsequent absorption of the scattered photon in the scintillator make it possible to reconstruct the emission point of the PG as the intersection of a cone (using the Compton kinematics) and beam axis (Frandes *et al* 2010, Richard and Chevallier 2010). Spatial resolution was estimated by Monte-Carlo simulations to be about 7 mm full width at half maximum with a detection efficiency of 3×10^{-4} (Richard 2012). In this paper, we considered as a test case a multi-slit collimated camera coupled with a hodoscope, however the proposed method can be applied to other types of camera.

Two principal proton beam delivery techniques have been investigated under clinical conditions: passive spreading and active delivery systems. For passive delivery, spread out Bragg peak are formed by superimposition of shifted pristine Bragg peaks using range modulation wheel. For active delivery, magnets deflect and steer pencil beams (Lomax *et al* 2004) that are delivered by successive layers of decreasing energy. According to the production yields and an estimation of the camera detection efficiency (Testa *et al* 2008, Roellinghoff *et al* 2011), this delivery technique could potentially allow dose monitoring for the whole treatment, for a given energy layer, or even for a single spot. In this study, we investigated spot-by-spot monitoring.

PG dose monitoring aims at detecting deviations from TPS by using measured PG depth profiles and reference data from TPS. Those deviations impair dose delivery and change characteristics of detected PG profile. Several authors (Min *et al* 2006, Moteabbed *et al* 2011, Testa *et al* 2008) proposed to use PG profile falloffs to detect them. Indeed, a change of density or a shift along the beam path generally results in a shift of the PG profile falloff and can be detected with the camera. However, some deviations have no influence on falloff positions (see section 4). Therefore, we propose using other measures as well, such as the registered correlation of PG profiles. We also propose a machine learning methodology based on simulations to build classifiers during the planning stage that could then be used during a treatment session. The classifiers are specific to the treatment plan of a given patient and can potentially detect more deviations compared with the use of distal falloff alone. The method is generic: other measures and types of classifiers can be used. Kuess *et al* proposed a similar approach using in-beam PET data, using activity map as direct input of the machine learning algorithm, deviations are purely in-beam as the authors add material between the nozzle and the patient to change the beam penetration depth (Kuess *et al* 2012).

This paper is organized as follows. The section 2 presents simulations of a realistic setup combining proton delivery and monitoring. The section 3 presents the proposed machine learning approach to detect discrepancies between planned and delivered treatment. The proposed framework is evaluated in section 4 with receiver operating characteristics (ROC) curves and a leave-one-out (LOO) study. Advantages and limitations are discussed in section 5.

2. Simulations of treatment and dose monitoring

We describe in this section the simulation setup used by the machine learning approach described in section 3. The setup is intended to be as realistic as possible. It includes a

spot-scanning proton treatment plan of a prostate cancer patient and the complete description of a two-head collimated PG camera around the patient.

2.1. Treatment plan

We considered a prostate cancer treatment plan created with XIO TPS (Elekta). The stoichiometric calibration of the patient's CT image was performed as in Schneider *et al* (2000). The plan was composed of two laterally opposed fields, 2300 spots and 25 energy layers from 143 to 187 MeV. This corresponds to a conventional treatment of 2 Gy by fraction in the target area (PTV), 80 Gy in total. Each spot is described as proposed in Grevillot *et al* (2011): the optical and energy parameters of the beams were modeled using measured depth-dose profiles and spot sizes obtained from a clinical facility. As the number of protons in each spot (pencil beam) is given in Monitor Units in the treatment plan, we made a first low statistic simulation (5×10^6 protons) of the whole plan to determine the link between the dose in the PTV (1.7×10^{-4} Gy) and the number of incident protons. In general, distal spots are associated with larger weights than the ones of proximal spots. In the following we consider a single spot going through the center of the prostate with the Bragg peak near the distal part of the prostate. This spot has 50×10^6 protons and an energy of 182 MeV.

2.2. PG monitoring system

The online dose monitoring device simulated in this study is an extrapolation of a current PG camera prototype being investigated in Testa (2010). It is a two-head cylindrical collimated multi-slit detector. Each head is composed of 91 tungsten septa with thickness of 2 mm, interleaved with 2 mm air gaps, forming a 360 mm field of view. The collimation length is 100 mm, the distance from collimator to axis is 300 mm and detectors are placed 600 mm away from the beam axis to allow TOF measurement. The collimators spanned 50° around the beam, allowing the patient to rest on the treatment table. The detectors are BGO scintillators located after the collimation blades. They span 40° for each head and have a thickness of 50 mm. The spacing between the collimator and the BGO crystal is such that secondary radiations emitted by the collimators and impinging on the crystal are minimum (i.e. half-way which is a matter of solid angles). A beam-tagging device (hodoscope) is used to perform TOF filtering. This setup has roughly the same dimensions as the PET head used in the literature ($400 \times 360 \times 375$ mm) (Moteabbed *et al* 2011) and is illustrated in figure 1.

The PG camera is used to estimate the positions of the PG emission points inside the patient. Using the beam structure measured with the hodoscope, one can trigger the TOF window around the time PG are expected to arrive. When the TOF window closes, if the integrated energy deposited in a crystal lies in the acceptable energy window, the event is recorded. The position of the event in the crystal is considered as the energy weighed barycenter of all interactions in the crystal, plus a random value taken from a 5 mm FMHM Gaussian noise to simulate the electronics and the detector resolution (Richard and Chevallier 2010). More advanced model could be used but we observed that this noise is small compared to the one due to low statistic. Hence, the reconstructed PG profiles are histograms filled with event positions. Following (Testa 2010), events are selected if the deposited energy is above 2 MeV and TOF is in the range [3–6 ns] after the proton impacts in the hodoscope.

2.3. Monte-Carlo simulations

Simulations were carried out with GATE, a Geant4-based Monte-Carlo code (Jan *et al* 2011). We used GATE V6 and Geant4 V9.4p01. We used the physics list proposed in (Grevillot *et al*

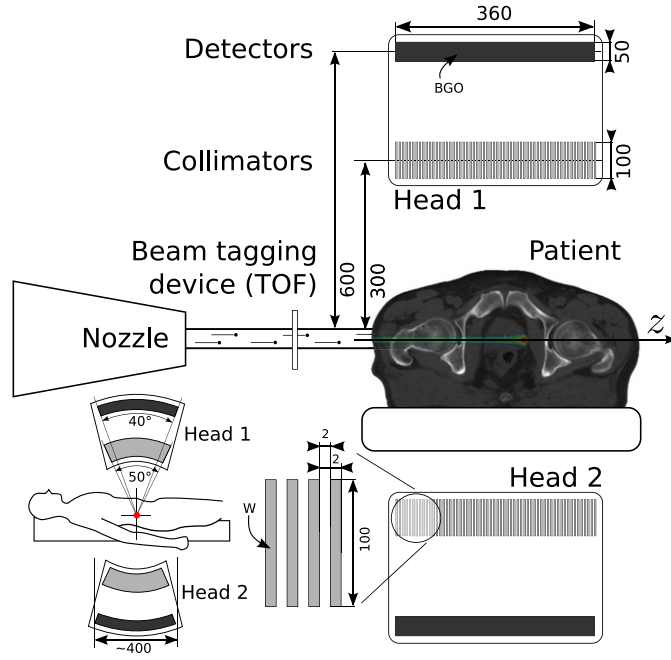


Figure 1. Simulation setup with schematic description of the PG two-head camera. Protons coming from the nozzle trigger the beam-tagging device and enter the patient on the patient's right side to form a Bragg peak in the patient's prostate. PG are collimated by the tungsten blades (in light gray), located in two heads above and below the patient. Dark gray represents the BGO crystals that detect gamma rays in an Anger-like fashion. Each head measures $360 \times 300 \times 400 \text{ mm}^3$, similar to the PET head used in Lomax *et al* (2004). Sizes are given in millimeters. The z -axis is the spatial axis along the camera field of view.

2011). Simulated and measured PG yields were shown to match around 10% in the case of protons (Polf *et al* 2009) and at a factor of 2 in the case of carbon ions (Dedes *et al* 2012), but we do not study carbon beams here.

Due to the lack of room geometry and beam structure simulation, background neutron noise is lower than in experimental data. However, this does not influence significantly detected PG profiles since most of the noise is rejected by TOF filtering. As simulation precision is not the main purpose of this paper, we consider it is sufficient to show the feasibility of the proposed methodology. The simulation of the spot we chose took about ten days on a single CPU 2.6 GHz Intel Xeon (60 p s^{-1}). We used the GateLab system (Camarasu-Pop *et al* 2010) to reduce this time to about 5.2 h (average speed up of 45, including queuing time and the merging of partial results). The GateLab is an open-source system that allows to submit Gate simulations on a large computing infrastructure such as the EGI grid from a simple web page. It can be used from www.opengatecollaboration.org/GateLab. It took less than five days to complete all simulations needed to apply the machine learning approach described in section 3. Note that no particular effort to reduce the computation time has been performed.

2.4. Observables

In addition to PG profiles, simulations also stored the deposited energy and the emission PG profiles as 1D distributions inside the patient, along the proton beam and perpendicular

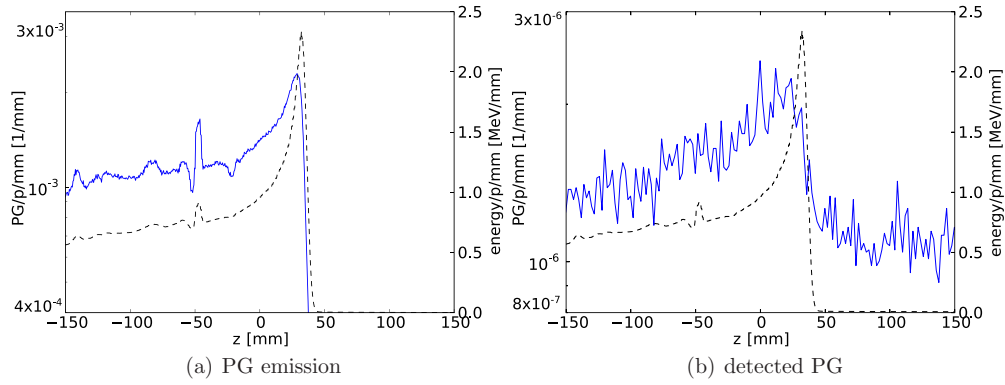


Figure 2. For the pencil beam we chose, (a) PG emission profile (left axis, plain curve) and (b) detected PG profile (left axis, plain curve). The depth-dose profile is shown along with the two profiles (right axis, dashed curve). The histogram bins are 0.45 mm wide for energy deposition and PG emission profiles and 2 mm wide for detected PG profiles. Events are selected by the camera if the deposited energy is above 2 MeV and TOF in the range [3–6 ns]. The origin of the z -axis corresponds to the center of the camera.

to the PG camera collimators. Figure 2 illustrates the output of the simulation for a given treatment spot. As shown in several studies (e.g. Moteabbed *et al* 2011), one can observe that the PG falloff and the Bragg peak are distant from few millimeters. PG emission rate is around 10^{-3} PG/p/mm, increases rapidly before the Bragg Peak and decreases dramatically after. The counting rate of the detected profile is about 10^{-6} count/p/mm, with high level of statistical noise and a reduced contrast around the Bragg peak. 1 out of 1000 PG is detected in the camera. Detectors should be segmented to avoid the saturation of individual photomultiplier.

3. A machine learning approach

3.1. Principle

Given a training data set of known situations, composed of a set of input cases X_i (i.e. PG detected profiles) with corresponding output Y_i (e.g. patient displacements), a machine learning algorithm aims at building a function F able to infer outputs from inputs. If the output is discrete the function is called a classifier, and if it is continuous, it is called a regression function. This process is called supervised learning in the sense that output is known in the training set (TS). The function F , once tuned to the relationship between input and output, can be used to predict the correct output for any input. The main objective and difficulty of this stage is the generalization: the ability to accurately predict correct output from input that does not belong to the initial training.

We intend here to investigate the contribution of such a concept to the issue of detecting deviations using PG monitoring. We define a TS, build a regression function based on practical considerations and test the generalization with a LOO approach. Numerous methods exist in the literature (Kotsiantis *et al* 2007), such as decision trees, neural networks, genetic programming, support vector machines (SVM), Bayesian networks, etc. We decide here to focus on a simple threshold-based approach, based on ROC curves, but more advanced methods could be investigated.

3.2. Training set

To build the TS $\{(X_i, Y_i)\}$, we considered deviations in the form of patient translations. Other types of deviations could be studied, such as patient rotations, anatomical changes or errors in the delivery of the planned beam. Each element of the TS corresponds to a difference between two simulations S_j and $S_{j'}$. The output Y_i is the patient translation between S_j and $S_{j'}$, and the input X_i is a measure of a distance between detected PG profiles, described in the next section. Alternatively one could use gamma-index ratio for Y_i . We simulated 20 patient positions, S_1, \dots, S_{20} , and considered unordered pairs of situations $((j, j') = (j', j))$, without self reference ($j \neq j'$). We thus obtain $(20 \times 19)/2 = 190$ elements in the TS. This approach provides a TS with a reasonable size and a limited number of simulations.

Patient positions were generated in order to get a uniform distribution of Y_i in-beam and off-beam components in the range [2–22 mm]. This ensures that the machine learning method is not biased by an unbalanced representation of certain events in the TS. As we consider unordered pairs of positions, uniform distribution cannot be easily generated: to reach that goal, we randomly generated candidate positions until the distribution was uniform. It was performed by an optimization process that minimizes the distance between the target uniform distribution and the in-beam and off-beam histograms built from the randomly chosen positions. We used the Nelder–Mead optimization algorithm (Nelder and Mead 1965). The lower bound of the range [2–22 mm] has been chosen because too low distances lead to poorer classifier performances. The upper bound was chosen as a reasonable upper displacement value. Further studies on the TS definition are needed but are beyond the scope of this paper.

3.3. Distance measures on PG profiles

Having defined Y_i , we now need to define X_i . The simulated deviations between situations S_j and $S_{j'}$ will induce changes in the PG profiles that may be quantified with measures between the two profiles. If the patient is translated along the beam axis (in-beam deviation), the Bragg peak will be shifted but the profile will roughly keep its shape. On the other hand, if the displacement is perpendicular to the beam axis (off-beam deviation), the falloff will not be shifted significantly, however the shape of the profile will probably be affected. We thus investigate two measures: distal falloff position difference and registered correlation. Distal falloff position difference has already been used in the literature (Parodi *et al* 2007) but is known to fail predicting off-beam deviation components (Bom *et al* 2012). The proposed second measure, registered correlation, has been introduced to overcome distal falloff limitations and predict off-beam deviations.

The distal falloff position is measured using the following algorithm (see figure 3). A quadratic spline is fitted on a 100 mm Bragg peak window centered at the maximum amplitude (value) of the PG profile. The minimum amplitude is the mean PG value on the tail window, located after the Bragg peak region. The 50% distal falloff position, represented by the range (S_j) operator, is the position of the point located on the spline that has an amplitude equal to the mean value between the maximum and the minimum amplitudes. The measure $\Delta_{\text{range}}(S_j, S_{j'})$ is defined as the absolute difference between the range values of the reference and observed PG profiles as in equation (1).

$$\Delta_{\text{range}}(S_j, S_{j'}) = \|\text{range}(S_j) - \text{range}(S_{j'})\| \quad (1)$$

The second measure, registered correlation, is built to be both correlated with off-beam deviation and not correlated with in-beam deviation. The decorrelation with the in-beam component of the deviation ensures an easy interpretation of the measure and facilitates the training process of the combined classifier defined in 3.4. Ideally, registered correlation must

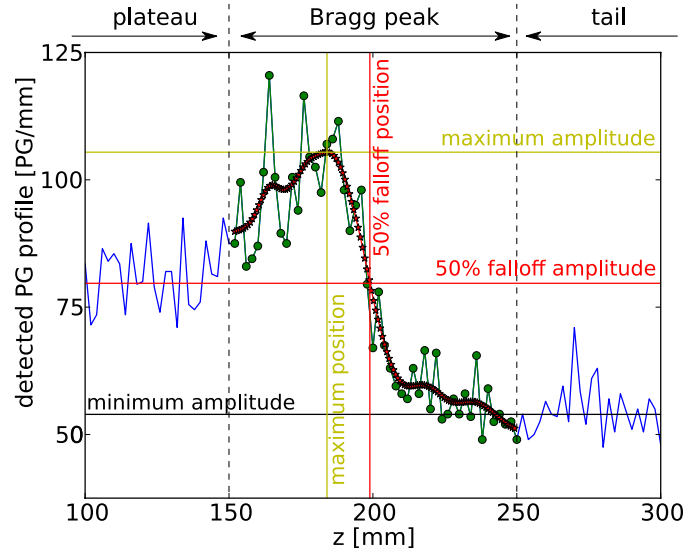


Figure 3. Measure of the distal falloff position on the detected profile of figure 2(b). The blue curve is the detected PG profile. It is split into three windows with fixed size, positioned relative to the maximum amplitude of the profile. The green dots depict the Bragg peak window used to create the spline. The red curve is the corresponding fitted spline. The tail window is used to compute the minimum amplitude. The plateau region is used while calculating the registered correlation measure.

be taken between profiles expressed in the patient coordinate system to cancel the in-beam deviation influence on the measure. To decorrelate with in-beam deviation, the estimated falloff position, $\text{range}(S_j)$, is used since it proved to be much more robust with fitted spline than with the maximum of correlation. Once the registration is performed (with curves shift), the correlation coefficient is computed on windows taken from the plateau part (before the Bragg peak) of PG profiles. Registering the images ensures a greater decorrelation with the in-beam deviation since a small residual shift between Bragg peak positions has a large effect on the correlation value. For 182 MeV protons, plateau windows are 120 mm wide and end 50 mm before the Bragg peak. Their upper bound is the same as the lower bound of the spline used to define $\text{range}(S_j)$ (see figure 3). Equation (2) defines the registered correlation operator $\text{corr}_{\text{reg}}(S_j, S_{j'})$, where $X_j(z)$ (resp. $X_{j'}(z)$) is the PG profile of simulation S_j (resp. $S_{j'}$). z is a continuous spatial coordinate along the camera axis as defined in figure 1. $X_j(z + \text{range}(S_j))$ and $X_{j'}(z + \text{range}(S_{j'}))$ are the registered PG profiles so that $z = 0$ corresponds to the PG profile falloff for both profiles.

$$\text{corr}_{\text{reg}}(S_j, S_{j'}) = \text{corr}(X_j(z + \text{range}(S_j)), X_{j'}(z + \text{range}(S_{j'}))) \quad (2)$$

corr is the correlation operator restricted to the plateau window and is defined by equation (3).

$$\text{corr}(X, Y) = \int_{z=-170 \text{ mm}}^{z=-50 \text{ mm}} (X(z) - \bar{X})(Y(z) - \bar{Y}) dz \quad (3)$$

\bar{X} is the mean value operator with support limited to the plateau window and is defined by: $\bar{X} = \int_{z=-170 \text{ mm}}^{z=-50 \text{ mm}} X(z) dz$.

Other off-beam detection measures can be defined as long as they measure changes in profile shape in the patient frame of reference. For example, we could have used the sum of

absolute differences between $X_j(z - \text{range}(S_j))$ and $X_{j'}(z - \text{range}(S_{j'}))$ instead of correlation, but the initial results were less good. As the purpose of this paper is not to provide the best possible discriminant observable, but rather to study the overall procedure, we did not further investigate other variables

3.4. Building the classifiers

Once the TS is defined, we train a classifier that predicts the displacement amplitude from the measures on PG profiles. We propose to use threshold classifiers. This type of classifiers uses a tolerance parameter that we call here deviation threshold (DT), defined by the user. For simplicity, we considered here the maximum tolerated patient translation. More generally, another tolerance could be defined, such as a value related to the gamma-index ratio between the two compared dose distributions.

Training a classifier is the process of finding the measurement threshold (MT) that gives the best performance. It must be repeated for each treatment plan. Using the TS and a fixed MT, one can determine the cardinality of the four following cases: true positive (TP) when deviation and measure are greater than, respectively, DT and MT; true negative (TN) when deviation and measure are below both thresholds; false positive (FP) when something is detected (measure greater than MT), but the deviation is still within tolerance (deviation below DT) and false negative (FN) when the treatment goes wrong (deviation greater than DT) but nothing is detected by the measure (measure below MT). FN represents the worst case, because it means that the patient will undergo dose discrepancies, without these being detected by the system. One would also want to reduce FP, because they trigger false alarm and reduce the patient throughput of the treatment machine. Based on the four cases, Equation (4) defines the true negative rate (TNR, also known as specificity) and the true positive rate (TPR, also known as sensitivity).

$$\text{TNR} = \frac{\text{TN}}{\text{TN} + \text{FP}} \quad \text{TPR} = \frac{\text{TP}}{\text{TP} + \text{FN}} \quad (4)$$

When training the classifier, one wants to maximize both TNR and TPR to minimize FP and FN. The ROC curve displays TPR versus 1-TNR for a range of MT and a fixed DT. We thus define the associated specificity and sensitivity (ASS), as in equation (5), to be maximized during the training process. This is equivalent to finding the most upper/left point on an ROC curve. It is called maximum associated specificity and sensitivity (MASS) (Waghorn *et al* 2011) and its value is a classifier performance measure. The associated MT is the optimal threshold that gives the best classification performance.

$$\text{ASS} = \sqrt{\text{TNR}^2 + \text{TPR}^2} \quad \text{MASS} = \max_{\text{MT}} \text{ASS} \quad (5)$$

4. Results

Experiments were conducted for the TS composed of 190 elements as described below, with three classifiers. The first two ones use the proposed measures separately: C_{FO} uses Δ_{range} and C_{RC} uses corr_{reg} . The last one C_{comb} combines both measures. It is triggered when an in-beam component, predicted by Δ_{range} , or an off-beam component, predicted by corr_{reg} , are higher than DT. To train it, one needs to find two MT, one for Δ_{range} and one for corr_{reg} , that give the best ASS. This is done by performing an exhaustive search on the measurement space.

We evaluated the prediction ability of the classifiers by a LOO procedure. This method allows assessment of how the results of a classifier will generalize to data independent from the TS. One element is removed from the TS. The 189 remaining elements are used to train

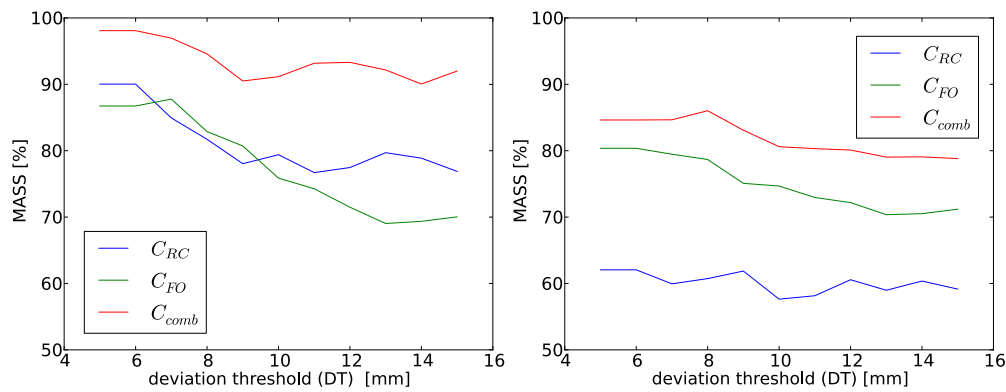


Figure 4. Performance (MASS) of C_{FO} , C_{RC} and C_{comb} according to different DT values. The left figure corresponds to case A and the right figure to case B.

Table 1. Performance of the three classifiers C_{FO} , C_{RC} and C_{comb} evaluated with the LOO method, for cases A and B. DT was set to 5 mm.

	TP	FN	TN	FP	TNR	TPR	MASS
Case A: production yields (ideal case)							
C_{RC}	86.8%	8.4%	4.2%	0.5%	91.2%	88.9%	90.0%
C_{FO}	80.5%	14.7%	4.2%	0.5%	84.5%	88.9%	86.7%
C_{comb}	91.6%	0.0%	4.7%	3.7%	96.1%	100%	98.1%
Case B: PG profiles measured with the camera							
C_{RC}	60.0%	35.3%	2.9%	1.8%	63.0%	61.1%	62.1%
C_{FO}	78.9%	16.3%	3.7%	1.1%	82.9%	77.8%	80.4%
C_{comb}	81.8%	0.8%	3.9%	13.4%	85.9%	83.3%	84.6%

classifiers, which then predict the class of the removed element. This evaluation is performed 190 times, by successively removing all elements, and the results are averaged. This evaluates the performance and the robustness of the classifier. Finally, the procedure is repeated two times: one time with PG emission profiles, which correspond to an ‘ideal case’, referred to as case A, and one time with the PG profiles detected by the simulated camera, much closer to a real situation, referred to as case B.

Table 1 presents the LOO prediction results (TPR, TNR and MASS) obtained with the three classifiers for $DT = 5$ mm. Figure 4 shows the influence of the DT on the performance of the classifier (MASS) for cases A and B. Figures 5 and 6 depict ROC curves obtained from the TS by decomposing the deviation into in-beam and off-beam components. Three values of DT were used: 5, 10 and 15 mm. This range is chosen to ensure that each class is significantly populated.

We observed in table 1 and figure 4 that the combined classifier leads to better results compared with the others, for both cases. It is possible to detect discrepancies of 5 mm with TNR and TPR of around 85%, whereas using only distal falloff leads to 80% on the same TS. C_{RC} leads to the poorest results because it is designed to detect features other than the falloff differences. The TPR of C_{comb} increases when compared with C_{FO} alone. It shows that the combination of the two measures helps to detect deviations having combined in-beam and off-beam components. This is particularly the case for case A and less pronounced with case B. Case A should be interpreted as a reference to strive toward. As shown in figure 2,

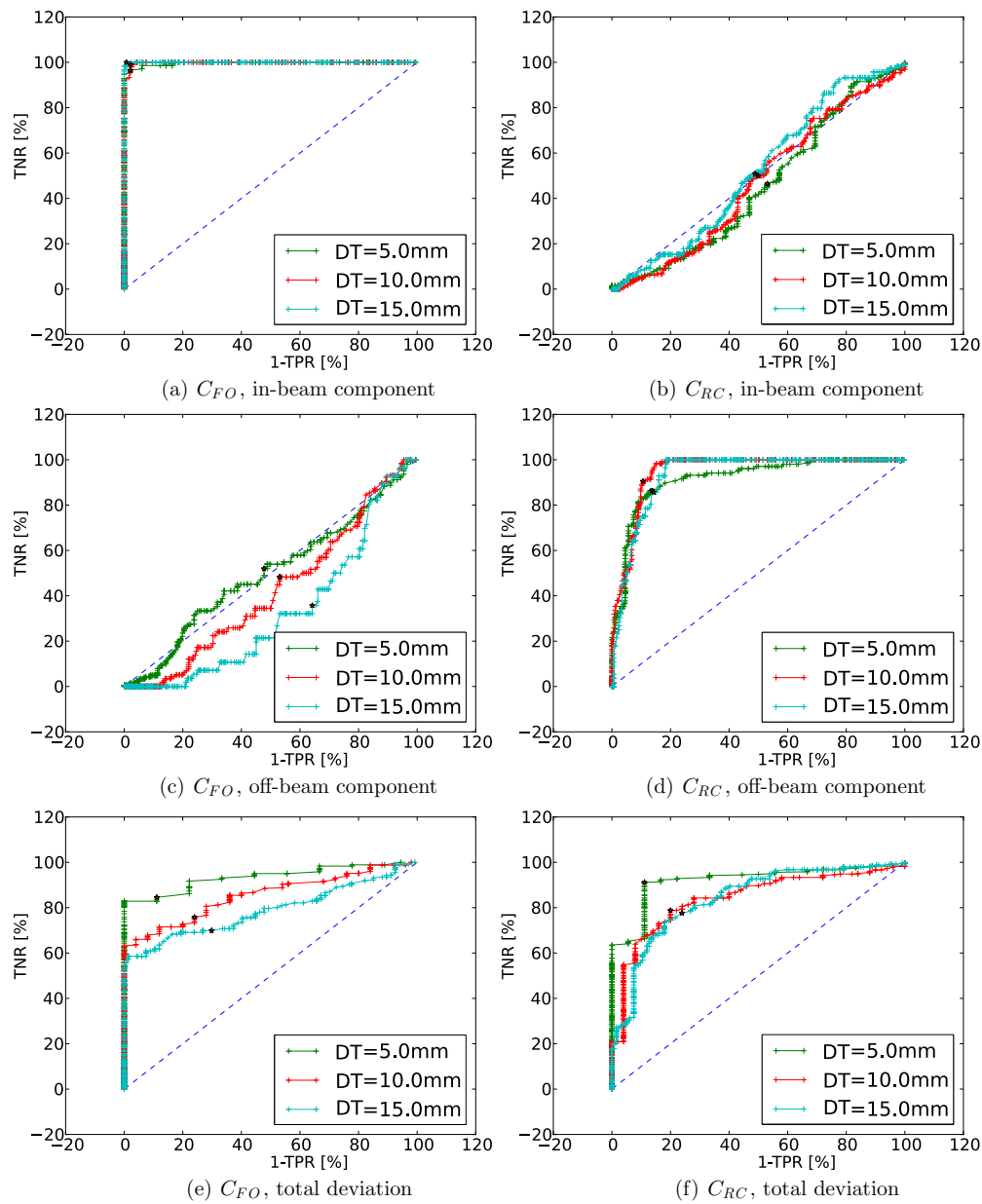


Figure 5. ROC curves for the two classifiers C_{FO} (first column) and C_{RC} (second column), according to in-beam (first row) and off-beam (second row) components of the deviation, and the total deviation (third row). Corresponding DT are given in the legend. MASS points are represented by stars. Classifiers were trained with PG emission profiles, case A.

the statistics are three orders of magnitude lower in case B than in A (10^{-3} count/p/mm to 10^{-6} count/p/mm). An improved camera design or better statistics using several spots instead of a single one, could help to improve prediction.

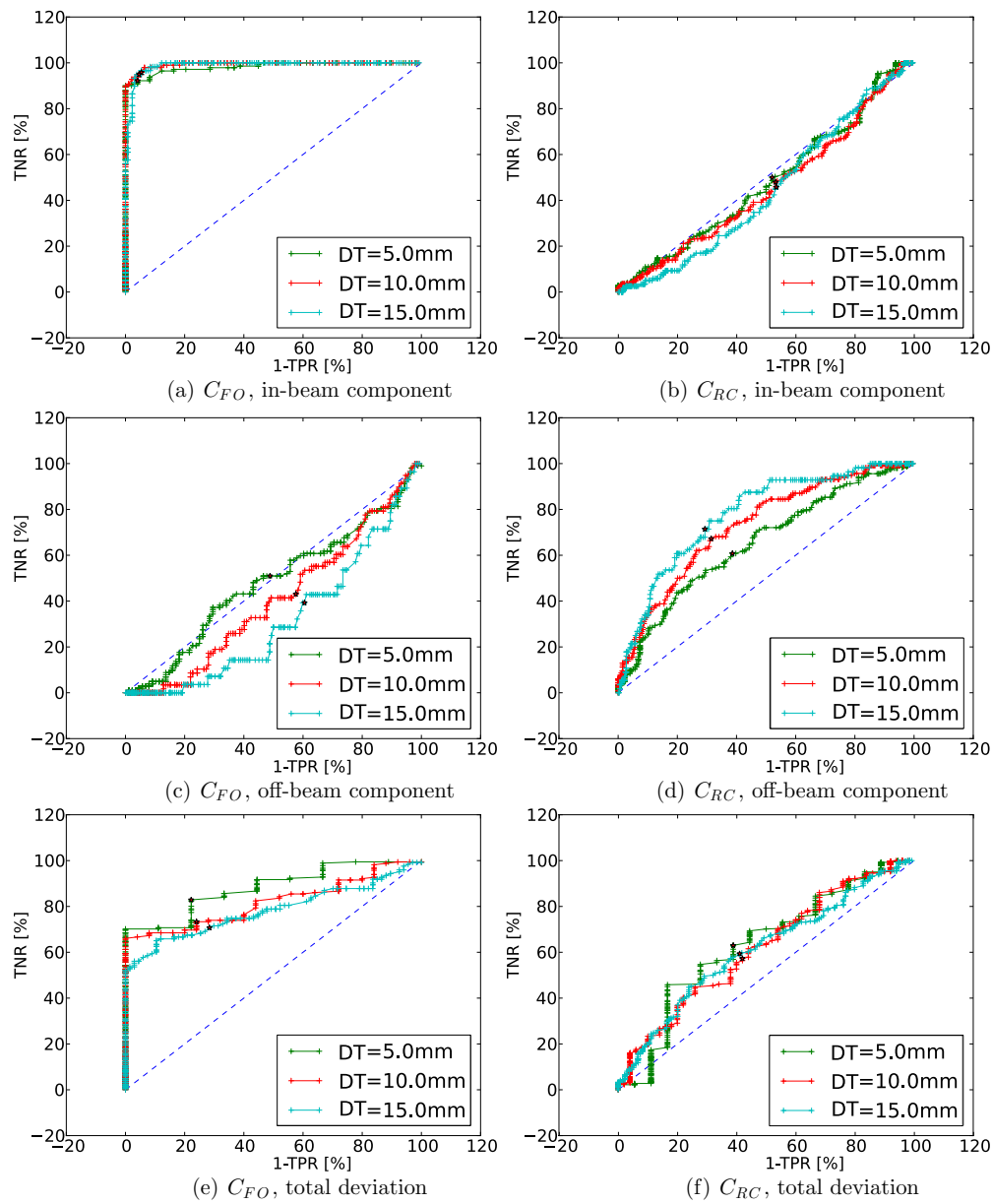


Figure 6. Same figure as 5 but classifiers were trained with detected PG profiles, case B.

Figure 4 shows that the DT has a relatively low influence on the performance in the range [5–15 mm]. The combined classifier shows a great interest in the ideal case A, while the increased noise in the detected PG profiles leads to only slightly better results than using C_{FO} alone for case B. Note as well that performance is degrading while DT is increased. This may seem counter-intuitive, but this is due to the fact that above a certain deviation, profiles tend to decorrelate completely from one another and classifiers cannot make the difference between

highly and very highly perturbed setups. For $DT < 6$ mm in case A or $DT < 8$ mm in case B, performance stabilizes because of the intrinsic noise of the profile.

Finally, the ROC curves in figures 5 and 6 provide an insight on the performance of the classifiers. On these curves, poor performance corresponds to a MASS value close to 50% and the corresponding ROC curve is close to $x = y$. On the other hand, classifiers having good performance lead to a higher MASS value and, ideally, should tend toward a value near the upper left corner of the graph. The curves illustrate that the two measures try, by design, to capture the two main components of the deviation, the in-beam and the off-beam parts. In the ideal case A, C_{FO} almost perfectly predicts the in-beam component (TPR and TNR close to 100%), while it is close to a random prediction (50%) for the off-beam component. Predicting the total deviation, as happens in practical situations, leads to decreased performance, in particular in terms of TPR. Conversely, C_{RC} fails for in-beam component but leads to interesting performance for the off-beam one. Of course, it is much more difficult to detect such deviations and the performance is lower than C_{FO} with the in-beam component. In case B, performance largely decreases due to the low statistics (TPR and TNR around 60–70%). The C_{RC} measure seems to be more degraded than C_{FO} . However, as currently there is no dose validation during proton therapy, obtaining 84% is already quite promising, and in any case better than nothing.

5. Discussion and conclusion

The proposed method investigates the potential of a PG-based dose monitoring device in clinical conditions by a machine learning approach. To our knowledge, no PG camera has been used in a clinical situation, so we used simulations that combine dose deposition in a patient CT image and profiles measured with a PG camera. The main test case characteristics were the following: (1) the whole PG camera design was an extension of the prototype proposed in Testa *et al* (2008), still in development, (2) a realistic prostate treatment plan was considered with a patient CT description, (3) the considered treatment deviations were translations only, along the beam direction and in the transverse plane (4) a simple classifier was used, with two proposed measures: difference of falloff positions and correlation between the registered profile plateau regions.

Building a classifier highly depends on the TS but it is unclear how to optimally build a representative and minimal size TS. Of course, it is not realistic to simulate all deviations that can potentially occur during a treatment together with all spots in the treatment plan. The proposition here was to consider a single spot and a set of random translations equally distributed in the predefined range [2–22 mm]. By doing this we cover a certain part of the deviation space with a minimal amount of simulations. Further studies should be performed to investigate the impact of the construction of the learning space. Moreover, deviations of types other than translations (e.g. rotations, errors in stoichiometric calibration, anatomical changes) could be included in the TS. Then, one should use patient dose gamma index ratio as a consolidated input for classifiers. DT would then be the minimum gamma index ratio tolerable during patient treatment. Gamma index would be computed on dose distributions obtained from the simulations. Also, this method does not distinguish the origins of the deviations (translations, anatomy changes, ...) but only their consequences on the PG profiles, according to a tolerance threshold.

We observed that the number of PG detected by the camera (case B) should be improved when observing a single spot, whereas case A works fine. We can expect a substantial increase of the camera efficiency thanks to further optimization in progress. Besides, a combined

classifier could be trained with multiple spots to reach better statistics and increase classifier performances.

C_{FO} and C_{RC} classifiers were combined with a ‘or’ operator to give priority to a low number of FN. Other types of combinations could be proposed together with other types of classification methods, such as the SVM, with potentially higher generalization capabilities.

As a conclusion, we think that the proposed method could help to evaluate the performance of PG monitoring devices and to improve their design. It is generic: other TS, other measures and other types of classifiers could be studied to potentially reach better performance. It could also potentially be applied to other types of monitoring technologies, such as Hadron-PET or IVI (Henriquet *et al* 2012), and provide a standard framework for comparing performance. Future clinical use will require simulating PG profiles with improved accuracy. The simulations, which are the most consuming part of the method, will have to be part of the treatment planning. Alternatives to Monte-Carlo methods could help reducing the computation time.

Acknowledgments

This work was supported in part by the European collaboration Envision (grant agreement no. 241851), the PRRH (Pogramme Régional de Recherche en Hadronthérapie) from the ‘région Rhone-Alpes’, and the Labex PRIMES (French ANR) and is part of the France Hadron research program.

References

- Andreo P 2009 On the clinical spatial resolution achievable with protons and heavier charged particle radiotherapy beams *Phys. Med. Biol.* **54** N205–15
- Attanasi F, Knopf A, Parodi K, Paganetti H, Bortfeld T, Rosso V and Del Guerra A 2011 Extension and validation of an analytical model for *in vivo* PET verification of proton therapy—a phantom and clinical study *Phys. Med. Biol.* **56** 5079–98
- Bom V, Joulaeizadeh L and Beekman F 2012 Real-time prompt gamma monitoring in spot-scanning proton therapy using imaging through a knife-edge-shaped slit *Phys. Med. Biol.* **57** 297
- Camarasu-Pop S, Glatard T, Mościcki J T, Benoit-Cattin H and Sarrut D 2010 Dynamic partitioning of GATE Monte-carlo simulations on EGEE *J. Grid Comput.* **8** 241–59
- Chera B S, Rodriguez C, Morris C G, Louis D, Yeung D, Li Z and Mendenhall N P 2009 Dosimetric comparison of three different involved nodal irradiation techniques for stage II Hodgkin’s lymphoma patients: conventional radiotherapy, intensity-modulated radiotherapy, and three-dimensional proton radiotherapy *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **75** 1173–80
- Dedes G *et al* 2012 Monte Carlo nuclear models evaluation and improvements for real-time prompt gamma-ray monitoring in proton and carbon therapy *Nuclear Science Symp., Medical Imaging Conf. & Workshop on Room-Temperature Semiconductor X-Ray and Gamma-Ray Detectors* at press
- Durante M and Loeffler J S 2009 Charged particles in radiation oncology *Nature Rev. Clin. Oncol.* **7** 37–43
- España S, Zhu X, Daartz J, El Fakhri G, Bortfeld T and Paganetti H 2011 The reliability of proton-nuclear interaction cross-section data to predict proton-induced PET images in proton therapy *Phys. Med. Biol.* **56** 2687
- Frandes M, Zoglauer A, Maxim V and Prost R 2010 A tracking Compton-scattering imaging system for hadron therapy monitoring *IEEE Trans. Nucl. Sci.* **57** 144–50
- Grevillot L, Bertrand D, Dessy F, Freud N and Sarrut D 2011 A Monte Carlo pencil beam scanning model for proton treatment plan simulation using GATE/GEANT4 *Phys. Med. Biol.* **56** 5203
- Henriquet P *et al* 2012 Interaction vertex imaging (IVI) for carbon ion therapy monitoring: a feasibility study *Phys. Med. Biol.* **57** 4655–69
- Jan S *et al* 2011 GATE V6: a major enhancement of the GATE simulation platform enabling modelling of CT and radiotherapy *Phys. Med. Biol.* **56** 881–901
- Jongen Y and Stichelbaut F 2009 Device and method for particle therapy verification *US Patent Specification* 13/002484

- Karp J S, Surti S, Daube-Witherspoon M E and Muehllehner G 2008 Benefit of time-of-flight in PET: experimental and clinical results *J. Nucl. Med.* **49** 462–70
- Kotsiantis S B, Zaharakis I D and Pintelas P E 2007 Supervised machine learning: a review of classification techniques *Front. Artif. Intell. Appl.* **160** 3
- Kuess P, Birkfellner W, Enghardt W, Helmbrecht S, Fiedler F and Georg D 2012 Using statistical measures for automated comparison of in-beam PET data *Med. Phys.* **39** 5874
- Lomax A 1999 Intensity modulation methods for proton radiotherapy *Phys. Med. Biol.* **44** 185–205
- Lomax A J *et al* 2004 Treatment planning and verification of proton therapy using spot scanning: initial experiences *Med. Phys.* **31** 3150
- Min C H, Kim C H, Youn M Y and Kim J W 2006 Prompt gamma measurements for locating the dose falloff region in the proton therapy *Appl. Phys. Lett.* **89** 183517
- Mock U *et al* 2004 Treatment planning comparison of conventional, 3D conformal, and intensity-modulated photon (IMRT) and proton therapy for paranasal sinus carcinoma *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **58** 147
- Moteabbed M, España S and Paganetti H 2011 Monte Carlo patient study on the comparison of prompt gamma and PET imaging for range verification in proton therapy *Phys. Med. Biol.* **56** 1063–82
- Nelder J A and Mead R 1965 A simplex method for function minimization *Comput. J.* **7** 308–13
- Paganetti H 2012 Range uncertainties in proton therapy and the role of Monte Carlo simulations *Phys. Med. Biol.* **57** R99–117
- Parodi K and Enghardt W 2000 Potential application of PET in quality assurance of proton therapy *Phys. Med. Biol.* **45** N151–6
- Parodi K, Enghardt W and Haberer T 2002 In-beam PET measurements of beta+ radioactivity induced by proton beams *Phys. Med. Biol.* **47** 21–36
- Parodi K, Ferrari A, Sommerer F and Paganetti H 2007 A MC tool for CT-based calculations of dose delivery and activation in proton therapy *1st European Workshop on Monte-Carlo Treatment Planning* vol 74 (IOP Publishing) p 021013
- Polf J C, Peterson S, McCleskey M, Roeder BT, Spiridon A, Beddar S and Trache L 2009 Measurement and calculation of characteristic prompt gamma ray spectra emitted during proton irradiation *Phys. Med. Biol.* **54** N519
- PTCOG 2012 Patient statistics http://ptcog.web.psi.ch/patient_statistics.html. Accessed: 12/12/2012
- Richard M H 2012 Conception d'une caméra Compton pour le contrôle en ligne en hadronthérapie *PhD Thesis* Université Claude Bernard-Lyon I
- Richard M H and Chevallier M 2010 Design guidelines for a double scattering Compton camera for prompt-gamma imaging during ion beam therapy: a Monte Carlo simulation study *IEEE Trans. Nucl. Sci.* **58** 87–94
- Roellinghoff F *et al* 2011 Design of a Compton camera for 3D prompt- imaging during ion beam therapy *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A* **648** S20–23
- Schneider W, Bortfeld T and Schlegel W 2000 Correlation between CT numbers and tissue parameters needed for Monte Carlo simulations of clinical dose distributions *Phys. Med. Biol.* **45** 459
- Smeets J *et al* 2012 Prompt gamma imaging with a slit camera for real-time range control in proton therapy *Phys. Med. Biol.* **57** 3371–405
- Smith A R 2009 Vision 20-20: proton therapy *Med. Phys.* **36** 556
- Stichelbaut F and Jongen Y 2003 Verification of the proton beam position in the patient by the detection of prompt gamma-rays emission *Meeting of 39th Particle Therapy Co-Operative Group (San Francisco)*
- Testa E, Bajard M, Chevallier M, Dauvergne D, Le Foulher F, Freud N, Létang J M, Poizat J C, Ray C and Testa M 2008 Monitoring the Bragg peak location of 73 MeV/u carbon ions by means of prompt gamma-ray measurements *Appl. Phys. Lett.* **93** 093506
- Testa M 2010 Physical measurements for ion range verification in charged particle therapy *PhD Thesis* Université Claude Bernard Lyon I
- Waghorn B, Meeks S and Langen K 2011 Analyzing the impact of intrafraction motion: correlation of different dose metrics with changes in target D_{95%} *Med. Phys.* **38** 4505

A.6 Improvement of Geant4 for prompt γ monitoring (PMB 2014)

G. Dedes, M. Pinto, D. Dauvergne, N. Freud, J. Krimmer, J.M. Létang, C. Ray and **E. Testa**, Physics in Medicine and Biology, 59(7) :1747.

Assessment and improvements of Geant4 hadronic models in the context of prompt-gamma hadrontherapy monitoring

G Dedes^{1,2,4}, M Pinto^{1,2}, D Dauvergne^{1,2}, N Freud³,
J Krimmer^{1,2}, J M Létang³, C Ray^{1,2} and E Testa^{1,2}

¹ Institut de Physique Nucléaire de Lyon, Université de Lyon, F-69003 Villeurbanne, France

² IN2P3/CNRS, UMR 5822; Université de Lyon 1, F-69622 Villeurbanne, France

³ Université de Lyon, CREATIS, CNRS UMR 5220, Inserm U 1044, INSA-Lyon, Université Lyon 1, Centre Léon Bérard, Lyon, France

E-mail: G.Dedes@physik.uni-muenchen.de

Received 17 September 2013, revised 17 January 2014

Accepted for publication 12 February 2014

Published 12 March 2014

Abstract

Monte Carlo simulations are nowadays essential tools for a wide range of research topics in the field of radiotherapy. They also play an important role in the effort to develop a real-time monitoring system for quality assurance in proton and carbon ion therapy, by means of prompt-gamma detection. The internal theoretical nuclear models of Monte Carlo simulation toolkits are of decisive importance for the accurate description of neutral or charged particle emission, produced by nuclear interactions between beam particles and target nuclei. We assess the performance of Geant4 nuclear models in the context of prompt-gamma emission, comparing them with experimental data from proton and carbon ion beams. As has been shown in the past and further indicated in our study, the prompt-gamma yields are consistently overestimated by Geant4 by a factor of about 100% to 200% over an energy range from 80 to 310 MeV/u for the case of ^{12}C , and to a lesser extent for 160 MeV protons. Furthermore, we focus on the quantum molecular dynamics (QMD) modeling of ion–ion collisions, in order to optimize its description of light nuclei, which are abundant in the human body and mainly anticipated in hadrontherapy applications. The optimization has been performed by benchmarking QMD free parameters with well established nuclear properties. In addition, we study the effect of this optimization on charged particle emission. With the usage of the proposed parameter values, discrepancies reduce to less than 70%, with the highest values

⁴ Present address: Department of Medical Physics, Ludwig-Maximilians-Universität München, Am Coulombwall 1, D-85748 Garching, Germany.

being attributed to the nucleon–ion induced prompt-gammas. This conclusion, also confirmed by the disagreement we observe in the case of proton beams, indicates the need for further investigation on nuclear models which describe proton and neutron induced nuclear reactions.

Keywords: prompt-gamma, hadrontherapy, Geant4, nuclear models, QMD

(Some figures may appear in colour only in the online journal)

1. Introduction

The utilization of ions for radiotherapy purposes provides significant advantages in comparison to conventional x-ray radiotherapy. Massive charged particles have a maximum energy deposit close to the end of their range. This, combined with an energy dependent finite range, results in a sharp energy deposit called the Bragg peak. The characteristic dose-depth profile of ions allows for a high conformation of the dose to the tumor volume. Consequently, the main advantage of hadrontherapy is the potential to significantly reduce dose to healthy tissues, while delivering the prescribed dose to the malignant tissue. Furthermore, in the case of carbon ions, the increased biological effectiveness in the Bragg peak region is advantageous when treating radioresistant tumors.

The sharpness of the dose deposit which characterizes hadrontherapy, makes the online monitoring of the dose a major challenge. Several methods have been proposed for monitoring of the dose and/or the ion path in the patient. Positron emission tomography is the only modality used in clinical practice so far (Pawelke *et al* 1997, Parodi *et al* 2007) that provides control of the delivered dose after treatment. It takes advantage of the positron emission and annihilation, originated from β^+ radioactive nuclei that are produced by nuclear reactions in the patient's body. Methods which exploit other types of radiation are currently under study and development. Efforts are mainly invested in the usage of secondary proton and prompt-gamma emission, induced by nuclear reactions in the body of the patient during irradiation. Both for prompt-gammas (Min *et al* 2006, Testa *et al* 2008, 2009) and for protons (Henriquet *et al* 2012, Gwosch *et al* 2013) correlation between the ion path and the emission profiles has been observed, which makes them promising candidate modalities for real-time hadrontherapy monitoring.

Monte Carlo simulation tools play an important role in the study and development of real-time monitoring systems for hadrontherapy. They are thoroughly used in feasibility studies, for detector optimization and finally they will be used during monitoring in order to identify deviations from the treatment plan. In the present work we use the Geant4 toolkit (Agostinelli *et al* 2003, Allison *et al* 2006) in order to assess its performance and accuracy in the description of prompt-gamma emission from carbon ion irradiation. Similar studies, focusing on proton irradiation, have been done in the past. In Jarlskog *et al* (2008), physics settings for Geant4 that best reproduce various experimental results related to proton therapy have been proposed. In Verburg *et al* (2012), a detailed comparison between different Monte Carlo codes, dedicated nuclear reaction codes and experimental data of prompt-gamma emitted depth profiles and specific prompt-gamma spectral line cross sections is presented.

Having identified discrepancies between simulated and experimental data, we focus on the quantum molecular dynamics (QMD) model (Niita *et al* 1995, Koi *et al* 2010) in order to improve Geant4 predictions in hadrontherapy relevant observables. The QMD model describes the dynamic part of ion–ion collision and, interfaced to statistical de-excitation models, it produces the final states of the nuclear interaction. We use physical free parameters of the

model, which are known to have a major impact on the nuclear reaction dynamics and products, in order to achieve better description of prompt-gamma yields obtained with various beam energies. As proposed by past theoretical studies (Hartnack *et al* 1998, Maruyama *et al* 1998) the main initial constraints of the parameters come from the optimization of the QMD description of well established nuclear properties such as nuclear density and nuclear binding energy. In our work, we perform this optimization mainly considering nuclei anticipated in a hadrontherapy application, rather than much heavier nuclei which were used in order to obtain the default values of the parameters used in the current Geant4 implementation. We present the impact of our optimization compared to the available prompt-gamma experimental data. Furthermore, as we intend to improve the performance of Geant4 concerning several typical hadrontherapy monitoring observables rather than focusing only on prompt-gamma emission, we also investigate the impact of our optimization on the prediction of charged particle emission.

2. Materials and methods

2.1. Experiments

The feasibility of hadrontherapy monitoring by means of prompt-gamma detection has been demonstrated and confirmed by several experimental studies (Min *et al* 2006, Testa *et al* 2008). Some of those experiments have been performed by our group at various facilities. Experiments using carbon ions beams at the Grand Accélérateur National d'Ions Lourds (GANIL, Caen, France), the GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung (GSI, Darmstadt, Germany), the Heidelberger Ionenstrahl-Therapiezentrum (HIT, Heidelberg, Germany), and using proton beams at the Westdeutsche Protonentherapiezentrum Essen (WPE, Essen, Germany) and at the HIT.

The main common characteristic of all the aforementioned experimental setups is the detection of prompt-gammas emitted from the target, at an angle of 90° with respect to the beam axis. For this purpose we have used scintillating detectors behind a collimator in order to scan the target along the direction of the impinging beam. Measurements have been also performed at 60° and 120° (Testa *et al* 2009). Those experiments have shown that the signal to background ratio could be improved when avoiding forward angles, due to the fact that prompt-gammas are emitted isotropically while massive particles are mainly oriented towards the forward region. However, the geometrical simplicity of sampling at 90° with respect to the beam axis when aiming to obtain a depth profile, made the perpendicular geometrical layout the preferred selection.

2.1.1. CATANIA 80 MeV/u ^{12}C . This experiment was performed at the Laboratori Nazionali del Sud (LNS) Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (INFN) di Catania, by a collaboration of Italian groups from Rome, Frascati and Catania (Agodi *et al* 2012). An array of four LYSO detectors of $15 \times 15 \times 120 \text{ mm}^3$ was placed at 90° with respect to the beam line, at 740 mm from a $40 \times 40 \times 40 \text{ mm}^3$ PMMA target (approximate chemical composition as atomic ratio 8% H, 60% C, 32% O).

2.1.2. GANIL 95 MeV/u ^{12}C . A barium fluoride (BaF_2) detector, of hexagonal shape with 50 mm edge and 140 mm length, was positioned along with some additional lead shielding at 605 mm from the beam axis. A 200 mm thick collimator with a 2 mm slit also made of lead was placed between the target and the detector. The target consisted of 27 PMMA slices $50 \times 50 \times 2.2 \text{ mm}^3$ each. In order to suppress most of the neutron background, an energy

threshold of 2 MeV on the collected energy in the detector and a time window of 2.7 ns in the time-of-flight (TOF) spectrum (around the prompt-gamma peak) were used. Finally, a background subtraction method based on the TOF measurement has been developed to retrieve net gamma yields. The data were first presented in Testa *et al* (2010), but the results of the newest analysis used here will be published in the near future.

2.1.3. GSI 310 MeV/u ^{12}C . A BaF_2 detector, similar to the one described in section 2.1.2 was positioned at a distance of 1345 mm from the beam axis with a 200 mm thick lead collimator between the target and the detector. The target consisted of five plastic flasks filled with water. Each flask had dimensions of $120 \times 250 \times 40 \text{ mm}^3$. Special care was taken to prevent open spaces between flasks. The collimator had a slit of 4 mm. Some lead shielding was added to the setup and several water containers were placed after the collimator and before the detector in order to slow down neutrons, and thus to better identify prompt-gammas by TOF. An energy threshold of 2 MeV on the collected energy in the detectors and a time window of 3 ns were applied. The same background subtraction as for the GANIL experiment was used. The data were first presented in Testa *et al* (2010), but the results of the newest analysis used here will be published in the near future.

2.1.4. WPE 160 MeV p. This experiment has been performed at the Westdeutsche Protonentherapiezentrum Essen (WPE) by IBA and ULB (Université Libre de Bruxelles) (Smeets *et al* 2012). A cylindrical PMMA target of 75 mm radius and 200 mm length has been irradiated with a 160 MeV proton beam. At 90° with respect to the beam direction and the PMMA cylinder axis, a cylindrical NaI crystal was placed at a distance of 500 mm. The dimensions of the crystal were 76.2 mm in length and diameter and the cylinder was oriented with its axis being perpendicular to the beam direction. A 100 mm thick lead wall was placed between the target and the detector, at a distance of 200 mm from the target axis. In the lead wall a $52 \times 50 \text{ mm}^2$ hole was either open or blocked, so as to register the two respective energy spectra. Finally, a net energy spectrum was calculated by the subtracting the open/closed wall spectra.

In the next sections we compare data from the aforementioned experiments with Geant4 Monte Carlo simulations. In order to perform this comparison in a reliable manner, we have modeled the experimental setup in the following way: rather than an ideal particle detection in the sense of counting particles entering a volume that simply matches the geometrical characteristics of the actual detector, therefore taking into account only the geometrical acceptance, we have modeled the detector material and all the interactions of every particle that reaches the simulated detector. That means that for every simulated particle that enters the detector volume, all interactions are simulated and both the initial impinging particle and all the created secondaries are tracked until they get absorbed or escape the detector volume. What is registered is the total energy deposit in the detector and the TOF of the initial particle. The analysis of the simulations follows closely what was done for measured data. The selection of an event in the detector is done by applying the same criteria as for the measurements, on the total deposited energy and TOF, without any other a priori identification of the impinging particle. The results simulated are then compared to the experimental data (again hits in the detector represented by an energy deposit and a registered TOF), which are calibrated and corrected for the dead time.

The scope of this study is to assess the performance of the hadronic models available in the Geant4 toolkit in the context of hadrontherapy applications and furthermore to propose improvements.

Table 1. Different phases of a nuclear reaction in Geant4 and the corresponding theoretical models used in the current study. ‘Ions’ refers to all the charged particles heavier than protons in the framework of this study.

Particle	Collision phase	Equilibration phase	De-excitation phase
Ions	Quantum molecular dynamics Binary light ion reaction	Ø	Statistical multifragmentation Fermi break up, evaporation
Nucleons	Binary cascade	Precompound	

2.2. Geant4 hadronic models

2.2.1. General description. The Geant4 simulation toolkit offers a large variety of physics models for the simulation of several processes which can occur during the transportation of particles through matter. In addition to that, there is quite often more than one model describing the same process (either complementary in terms of energy regime validity or valid for the same energy range). Therefore the user can select not only among the physical processes that are essential for his/her study, but also choose among alternative description/models for a given physical process. In the current work we will mainly discuss the influence of the hadronic nuclear models on the predictive performance of Geant4 in the context of the prompt-gamma hadrontherapy monitoring. In table 1 we present the theoretical models used in this study for the simulation of a low energy nuclear collision, grouped in three phases which describe such an interaction: the collision, equilibration and de-excitation phase.

In the simulation of the proton beam experiment we have used the binary cascade (BIC) model. In the simulation of our carbon beam experiments we have used two of the available nuclear models, the QMD model (Niita *et al* 1995, Koi *et al* 2010) and the binary light ion (BLI) reaction model⁵. We should note here that the QMD model, contrary to the BLI model, does not make use of the precompound model (see footnote 5) as a transition to the de-excitation phase. For both cases the de-excitation phase is the same. A detailed table of the hadronic physics lists used can be found in appendix A. In the next subsection we give a brief description of each of the aforementioned models.

2.2.2. Quantum molecular dynamics model (QMD). The collision process which is handled by QMD is described in a collective/dynamic approach. All the nucleons in the projectile and target nuclei are considered as participants in the process and are tracked simultaneously during the collision. Each nucleon state is represented by a Gaussian wave function $\phi(\mathbf{r})$ of width \sqrt{L} ,

$$\phi(\mathbf{r}) \equiv \frac{1}{(2\pi L)^{3/4}} \exp\left(-\frac{(\mathbf{r} - \mathbf{r}_i)^2}{4L} + \frac{i}{\hbar} \mathbf{r} \cdot \mathbf{p}_i\right) \quad (1)$$

with \mathbf{r}_i and \mathbf{p}_i annotating the centers of position and momentum of the i th nucleon. The total wave function of the system is considered to be the direct product of all the nucleon wave functions participating to it. During a collision, the equation of motion of each nucleon is described by Newtonian equations and the stochastic nucleon–nucleon collision term. The Newtonian equations are derived by the Hamiltonian H derivatives on momentum and position. The stochastic nucleon–nucleon collision term is the free body collision between two nucleons, under the condition that it is not Pauli blocked.

⁵ <http://geant4.web.cern.ch/geant4/UserDocumentation/UsersGuides/PhysicsReferenceManual/BackupVersions/V9.4/fo/PhysicsReferenceManual.pdf>

It is important here to provide some additional information about the terms of the QMD Hamiltonian. The Hamiltonian $H = T + V$, consists of the kinetic energy term T and the potential energy term V . The potential energy term is further decomposed to a Skyrme type potential (Skyrme *et al* 1959), a Coulomb potential related to electrostatic interactions and a symmetry term which accounts for the instability of nuclei due to the difference between proton and neutron numbers. The Skyrme interaction is characterized by an effective potential which reduces the description of N-N body interactions to a two-body contact interaction (closely related to that of the free nucleon–nucleon scattering) and a three-body repulsive contact interaction, which describes the effect of the presence of additional nucleons on the two-body interactions. Averaged over all nucleons, the net result of Skyrme type interactions is equivalent to a two-body nuclear density dependent interaction.

For the calculation of a collision event, QMD implemented in Geant4 follows the subsequent steps:

- The projectile and the target nuclei are initialized in their ground states.
- The constituents of the system are propagated under the influence of their mutual potential, taking into account the hard scattering interactions:
 - calculation of interaction densities, forces and the Hamiltonian
 - propagation of all particles according to Hamilton's equation of motion
 - perform all hard scatterings within the hardcoded time limit
 - decision for each hard scattering whether its final state is Pauli blocked.
- Clustering of all the participant nucleons to excited fragments, according to their momenta and distances. Excited fragments created after clustering are forwarded to the de-excitation part.

The clustering distance ΔR^2 is given by the following equation:

$$\Delta R^2 = (\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j)^2 (1 + \gamma_{ij}^2 \beta_{ij}^2) \leq R^2 \quad (2)$$

where γ_{ij} is the Lorentz factor and β_{ij} the ratio of the speed of the j th particle to the speed of light with respect to the i th particle in the cluster. In the end of this iterative algorithm some of the nucleons are identified as clusters (heavy or light nuclei) and some are left isolated (secondary protons and neutrons).

2.2.3. Binary cascade model (BIC). BIC (Folger *et al* 2004) treats the collision of nucleons with nuclei. It is an intranuclear cascade approach in which the primary projectile nucleon and the secondary particles are propagated in the nucleus. Interactions take place exclusively between a primary or a secondary projectile-like particle and an individual nucleon of the nucleus, contrary to the collective and simultaneous approach of QMD where the nucleons of the target nucleus can interact with each other, through the Skyrme type potential.

The projectile particle is transported towards the target nucleus. Once inside the nucleus, the projectile nucleon has its energy corrected taking into account Coulomb effects. Instead of using a self-generating potential as in QMD, in the case of BIC the collective nuclear effect of an homogeneous nucleus upon primary and secondary particles is approximated by an effective time independent nuclear potential. Particles are propagated inside this nuclear field by numerically solving the equation of motion. The basis of the description of the reactive part of the scattering amplitude is the two-particle binary collision. The resulting secondaries are checked for the Pauli exclusion principle. If a secondary particle has a momentum lower than the Fermi momentum, the interaction is suppressed and the original primary particle is tracked to the next collision. If the interaction is allowed, the secondaries are treated as new

primaries, interacting in the target nucleus. The cascade finally terminates when the average and maximum energy of secondaries are below a given threshold. The remaining fragment is treated by the precompound and de-excitation models. More details can be found in the Geant4 Physics Manual (see footnote 5), chapter 26.

2.2.4. Binary light ion reaction model (BLI). This is an extension of the BIC for light ion reactions. It is a hybrid model between a classical cascade model and the QMD description. In analogy to the BIC, the initial cascade is prepared in the form of two detailed three-dimensional nuclei. The lightest of the collision partners is selected to be the projectile. The nucleons of the projectile are then entered, using their positions and momenta, into the initial stage of the cascade. The participant nucleons that are transported into the target nucleus have again exclusively binary scattering with the target's internal nucleons.

It bears a similarity to QMD in the sense that here also, each participant is described by a Gaussian wave packet and the total wave function is assumed to be the direct product of each individual wave function. Nevertheless, in the BLI the Hamiltonian from which the equations of motion are derived is calculated from a simple time independent optical potential. One additional and essential difference compared to QMD is that a participant particle in BLI is either a primary particle, i.e. a nucleon in the projectile/target nucleus, or a secondary particle generated in the collision process, which is also propagated in the target nucleus. But scattering between participant particles of the same system (either of the target or the projectile) is not taken into account. As in the case of BIC, secondary products of the cascade are checked by Pauli's exclusion principle before stored.

2.2.5. Precompound model. The precompound model can provide either a possibility to extend at low energy range the hadron kinetic model for nucleon–nucleus inelastic collisions, or to act as a smooth transition phase between the kinetic stage of the reaction (i.e. BLI) and the equilibrium stage where the equilibrium de-excitation models take over. In the case where the precompound model is used as a low energy dynamic part of the collision, the recommended maximum single nucleon projectile energy is 170 MeV. When using BIC or BLI models, the passage to the precompound model as an equilibration phase of the nuclear reaction is decided as follows: as long as there are still particles above the kinetic energy threshold of 75 MeV, cascade will continue. If this is not the case and when the mean kinetic energy of the participants is lower than 15 MeV, the cascade stops and the precompound model handles the reaction.

The initial information required for the calculation of the precompound nuclear stage is the mass number A , the atomic number Z , the four-dimensional momentum–energy vector P_0 , the excitation energy U and the numbers of excitons, holes and charged excitons. The exciton number is $n = p + h$, where p is the number of particles and h the number of holes. All cascade nucleons with kinetic energies above the Fermi energy are called particles. The holes are results of cascade interactions which occupy states below the Fermi energy and occur when particles strike nucleons from a nucleus. A more comprehensive description on the simulation of the precompound reaction and the modeling of pre-equilibrium emissions of n, p, d, t, ^3He and α particles can be found in the Geant4 Physics Manual (see footnote 5).

2.2.6. De-excitation. After the collision and equilibration phase (wherever available), nuclear fragments have reached a state of statistical equilibrium with a non-zero excitation energy. The next step is to de-excite those fragments according to the different processes that depend on A , Z and excitation energy. This phase is handled by the Excitation Handler class. It is

responsible for dispatching individual fragments to the models that perform the actual de-excitation of the compound nucleus, based on various parameter ranges of applicability of the models (depending on the atomic and mass numbers, excitation energy etc). In the end of the de-excitation process a list of secondary single particles (i.e. nucleons), and nuclear fragments in a final state of zero excitation energy are produced. The Excitation Handler manages five de-excitation models: evaporation (of light particles), fission, Fermi break up (FBU), multi fragmentation and photon evaporation.

The handling of all available de-excitation models in Geant4 version 9.4 is the following: each product of the nuclear interaction is forwarded to the handler which takes the decision of the model route to be followed. If the fragment is a single nucleon (no de-excitation can take place) it is stored directly as a final product of the collision. In case it is not a nucleon, several criteria are checked: isotope abundance, excitation energy per nucleon, A and Z of the fragment. Depending on those criteria, the fragment follows a two-step approach. The first is a hierarchical linear course applied only once: if the fragment has an excitation energy lower than a given threshold (1 keV) and it is a stable isotope, it is considered a final product. Otherwise, different mechanisms are tried in the following sequence: FBU, then statistical multi fragmentation (SMF) and finally evaporation. The fragment that is handled by any of those three processes breaks/creates one or more de-excitation products which are stored in a temporary list.

This list is then used for the second step. The only difference in this stage compared to the first one, is that SMF is not available and that the whole process is applied in an iterative approach until only final state products are obtained (no possible further de-excitation). This second step is: unless the temporary product is a single nucleon then first FBU is tried and if it is not applicable, then evaporation. It is constantly checked if a fragment other than a single nucleon has energy lower than a given threshold (1 keV) and if it is a stable isotope (to be considered again as a final stable product). In the end of those two steps, the first applied only once and the second iterative, there are only final stable products that are passed to the transportation algorithm.

It is useful to describe briefly each de-excitation model that was mentioned above and also state the criteria applied to the candidate fragment in order to qualify for each of those de-excitation models.

FBU model (see footnote 5) predicts final states as results of an excited nucleus with mass number $A < 17$ and atomic number $Z < 9$. The model describes the situation of light nuclei where the excitation energy per nucleon is often comparable with nucleon binding energy. Therefore the light nucleus can break up in two or more fragments whose types and properties depend on the available phase space. For the break up of such a nucleus to be possible, there should be a sufficient excess of energy in the system, which will be attributed to all fragments of a given break up configuration as kinetic energy. The calculation of the available energy (E_{kin}) takes into account the mass and the excitation energy of the initial excited nucleus, the excitation energies and the masses of the potentially produced fragments and finally, the Coulomb barrier. This energy is derived by the following equation:

$$E_{\text{kin}} = U + M(A, Z) - E_{\text{Coulomb}} - \sum_{b=1}^n (m_b + \epsilon_b) \quad (3)$$

where the Coulomb energy is approximated by:

$$E_{\text{Coulomb}} = \frac{3}{5} \frac{e^2}{r_o} \left(1 + \frac{V}{V_o} \right)^{-1/3} \left(\frac{Z^2}{A^{1/3}} - \sum_{b=1}^n \frac{Z_b^2}{A_b^{1/3}} \right) \quad (4)$$

U and $M(A, Z)$ are the excitation energy and the mass of the initial excited nucleus, n is the number of potential fragments, m_b and ϵ_b are the masses and the excitation energies of the potential fragments, V_o is the volume of the system corresponding to the normal nuclear density and $\kappa = V/V_o$ is a free parameter. The default value of this parameter is 6 and the physical meaning of V is the freeze-out volume of the expanding excited nucleus. The probability (statistical weight) for a nucleus to break up into n components (nucleons, deuterons, tritons, alphas etc) is given by:

$$W_{E_{\text{kin}},n} = S_n G_n \frac{V^{n-1}}{\Omega} \left(\frac{1}{\sum_{b=1}^n m_b} \prod_{b=1}^n m_b \right)^{3/2} \frac{(2\pi)^{3(n-1)/2}}{\Gamma(3(n-1)/2)} E_{\text{kin}}^{\frac{3n-5}{2}} \quad (5)$$

where S_n is the spin factor (gives the number of states with different spin orientations), G_n is the permutation factor (takes into account the identity of components in the final state), $\Omega = (2\pi\hbar)^3$ is the normalization volume, and Γ is the gamma function.

The SMF model is used to predict final states resulting from a highly excited nucleus. The basic criterion to be fulfilled by the excited nucleus is that its excitation energy should exceed 3 MeV/ u . At those excitation energies the mechanism of a complete break of the nucleus into fragments becomes dominant. The excited primary fragments propagate independently in the mutual Coulomb field and undergo further de-excitation. Further details concerning SMF are omitted from the current report due to the fact that this de-excitation channel was not available in the Geant4 version used for this study (Geant4.9.4). Comprehensive information on the model can be found in Geant4 Physics Reference Manual (see footnote 5).

The evaporation model (see footnote 5) handles an excited nucleus which is characterized by its mass number A , atomic number Z and excitation energy U . Depending on those characteristics the nucleus can eject single nucleons (p, n), light fragments (d, t, ^3He , α) and photons. The emission of particles by an excited compound nucleus has been successfully described by comparing with the evaporation of molecules from a fluid. The first statistical treatment of compound nuclear decay is due to Weisskopf–Ewing (Weisskopf *et al* 1940). In that approach the probability to go from a state i to another state d and vice versa is related to the density of states of the two systems (detailed balance principle):

$$\rho_i P_{i \rightarrow d} = \rho_d P_{d \rightarrow i}. \quad (6)$$

Therefore the probability that a parent nucleus i with an excitation energy U emits a fragment j in its ground state with kinetic energy ϵ is:

$$P_j(\epsilon) d\epsilon = g_j \sigma_{\text{inv}}(\epsilon) \frac{\rho_d(E_{\text{max}} - \epsilon)}{\rho_i(U)} \epsilon d\epsilon \quad (7)$$

where $\rho_i(U)$ is the level density of the evaporating nucleus, $\rho_d(E_{\text{max}})$ is that of the residual nucleus after emission of a fragment j and E_{max} is the maximum energy carried by the ejectile. g_j is a coefficient taking into account the spin and the mass of the ejectile, and σ_{inv} is the inverse reaction cross section. The inverse cross section reaction is expressed by means of an empirical equation, fixing parameters which give a good fit to the continuum theory. In addition, for charged ejectiles, the Coulomb barrier is taken into account. An alternative model is the generalized evaporation model (GEM), which also considers the emission of heavier nuclei than α particles and uses a more accurate level density function for the total decay width. In the current study, the GEM was used. More information can be found in Geant4 Physics Reference Manual (see footnote 5).

The two remaining de-excitation channels, fission (see footnote 5) and photon evaporation (see footnote 5), are incorporated (nested calls) in the evaporation channel, although they can be also called separately. Those channels are competitive to particle/light fragment emission.

More specifically, fission takes place for excited nuclei with mass number $A > 65$, therefore it is not of great importance for our current studies. On the contrary, photon evaporation is an essential de-excitation mechanism for the hadrontherapy energy and projectile-target combination domain, and especially for the prompt-gamma monitoring application. During the calculation of each channel's evaporation probability, photon emission is one of the candidates taken into account. Despite the very low probability for relatively high excitation energies, this channel can still in principle compete with particle emission. In case evaporation is selected, the new nucleus is iteratively processed by the excitation handler in order to be further de-excited, unless it is already in its ground state. For each iteration, probabilities are re-calculated and a new evaporation channel is selected. Nevertheless, the impact of photon evaporation is much more important when the excited nucleus has no other de-excitation channel available than photon emission. In that case, instead of emitting only one photon and recalculating all the channel probabilities, a cascade of photon emissions takes place.

There are two different mechanisms in Geant4 that describe photon emission. The first is the continuous photon emission. This mechanism is in competition with the particle emission channels and the term continuous characterizes the emitted gamma energies (not quantized). Only giant dipole resonances (GDR, mass-charge center separation) E1-transitions are considered as the main source of emission from highly excited nuclei. The probability of such an emission is related to the inverse reaction cross section (photoabsorption) which is given by the expression:

$$\sigma_{\gamma}(\epsilon_{\gamma}) = \frac{\sigma_o \epsilon_{\gamma}^2 \Gamma_R^2}{(\epsilon_{\gamma}^2 - E_{\text{GDR}}^2)^2 + \Gamma_R^2 \epsilon_{\gamma}^2} \quad (8)$$

where $\sigma_o = 2.5A$ mb, $\Gamma_R = 0.3E_{\text{GDR}}$ and $E_{\text{GDR}} = 40.3A^{-1/5}$ MeV are empirical parameters of the GDR. The second type of (photon) evaporation process consists of discrete photon emission. Excited fragments whose excitation energy is below the highest level of a discrete gamma transition, de-excite via a cascade of photon emissions of discrete energies. Those photon emissions follow tabulated nuclear levels and E1, M1 and E2 transitions. At this step, competition between discrete energy photons, GDR photons and particle evaporation is neglected. For the energy range and nuclei type of hadrontherapy the main source of photons from nuclear de-excitation comes from the discrete emission mechanism (approximately an order of magnitude higher than from the continuous one). It is important to note that, usually, excited fragments within the discrete nuclear levels energy domain do not initially have exactly the energy of one of the tabulated nuclear levels. In the Geant4 implementation of discrete transitions this is solved by selecting the nearest nuclear level as a starting excitation energy and then performing one of the allowed discrete transitions. For this reason, an energy tolerance is used as a criterion applied when seeking the nearest level. This tolerance is by default equal to 10 TeV, which means that it is always possible to find an initial nuclear level and then proceed to the allowed transitions according to the tabulated data. The discrepancy between experimental prompt-gamma yields and Geant4 simulated yields has been also addressed in the past (Lestand *et al* 2012), using the value of the tolerance as a free parameter. In this approach, although the desired reduction in prompt-gamma emission is achieved when significantly reducing the energy tolerance value (100 keV), it leads to the problem of residual excited fragments. Those fragment are in that method artificially considered as being in the ground state, although they are effectively left infinitely into an undefined excited state.

2.3. Parameters for QMD model optimization

The calculation of an ion–ion collision described by the QMD model and its implementation in the Geant4 toolkit involve a large number of parameters. Those parameters can be divided into three classes, as described in Hartnack *et al* (1998): reaction parameters, which define the kinematics of a single event (projectile and target masses, energy etc). Physics parameters that correspond to a detailed description of the interactions (interaction range, potential parameters etc). Those physical parameters may be changed within a reasonable range and their deduction is a particular goal of the comparison with experiments. Technical parameters (time step size, total reaction time etc), that are used for increased computing time performance of the calculations and should not affect the observables. After a thorough study of the model as implemented in the Geant4 toolkit, we have identified two key parameters that have a considerable effect on the outcome of a simulated collision and therefore to the final state products occurring after the de-excitation phase. Those two quantities are the square of the width of the Gaussian wave packet L describing each nucleon state (see equation (1)), and the maximum distance criterion R (see equation (2)) used to assemble the excited nuclei after the collision phase (see section 2.2.2), which will be forwarded to the de-excitation models. The user can access those parameters only from the Geant4 source code. L is defined in `/source/processes/hadronic/models/qmd/src/G4QMDParameters.cc`, as the `wl` variable, with the default value of 2 fm² (described in the code as having units of length, instead of the correct length square, as in the original publication (Niita *et al* 1995)). R is defined in `/source/processes/hadronic/models/qmd/src/G4QMDMeanField.cc` as the `rclds` variable, described as the distance for cluster judgment with a default value of 4.0 fm.

The wave packet width \sqrt{L} in fm should, in approximation, be in the order of the range of the strong interaction, namely in the order of the fm. Actually the strong force is repulsive at distances lower than 0.8 fm (i.e. strong force between quarks in a nucleon), attractive at larger distances (residual nuclear force between nucleons) up to about 3 fm where it becomes negligible, reaching a maximum strength approximately at 0.8–1 fm. The parameter L determines the effective interaction range of the nuclear potential, thus influencing the final states of the collision. As further explained in Niita *et al* (1995), Hartnack *et al* (1998), Maruyama *et al* (1998), the value of L is a free parameter of the QMD model, and as a consequence it can be optimized for certain configurations of projectile/target nucleus species. Apart from the description of the collision, the interaction range has a deep impact on the description of nuclear properties of a single nucleus, such as the surface properties as well as the binding energy of the modeled nucleus. Those properties, alongside with experimental data describing particle fluences, can be used for the determination of the most appropriate value of the parameter. For heavy ion collisions relatively high values of L are used, while for Ca–Ca and lighter systems values down to 1 fm² have been used to various QMD model flavors. Note that there is a factor of 4 difference in the definition of values of L between the mathematical formalism of Hartnack *et al* (1998) and the formalism used both in the present paper and in the Geant4 QMD implementation. Therefore a value of 4 fm² in Hartnack *et al* (1998) is equivalent to a value of 1 fm² in the Geant4 formalism. Throughout this work we will be using the Geant4 notation, mathematically consistent with the form of equation (1).

Our adaptation of QMD for better performance in the domain of hadrontherapy is based on three types of observables:

- In regards to prompt-gamma emission we examine two types of yields. The first one concerns the prompt-gamma depth profiles, compared to the ones obtained in the experiments described in section 2.1. The main aim of this work is to obtain the best possible agreement with the experimental prompt-gamma profiles. A second type of

observable is the number of emitted prompt-gammas in the target, accessible only by Monte Carlo simulations. Although this quantity cannot be directly compared to measurements, it provides an indication of the influence of the adaptation of QMD on the total number of produced prompt-gammas.

- The modeling of an ion–ion collision starts with a basic description of the projectile and target nuclei. The parameters of the model, apart from the final states of the collision, also affect the description of the initial nuclei. Therefore, we utilize some of the nuclear properties in order to obtain physical limits for the free parameters and additional justification of the selection of those parameters that provide the best agreement with the experimental data. In the current study the nuclear properties considered are the binding energy per nucleon and the nucleon density of the nucleus.
- In order to obtain a more complete overview of the adaptation of QMD towards a better description of prompt-gamma emission, we also study the effect of the proposed changes on the emission of charged secondary particles. For this purpose we use experimental data that are relevant to hadrontherapy applications. Such measurements have been performed at GANIL, using a 95 MeV/u ^{12}C beam impinging on PMMA targets of various sizes (Braunn *et al* 2010, 2011). We focus on the angular distributions of charged particles.

3. Results

3.1. Geant4 performance

For the comparison between experimental data (section 2.1) and simulations, Geant4 version 9.4 was used. In all cases, unless otherwise mentioned, both the particle transportation step size and the particles production cut (in range) used were the default 1 mm. For the hadronic interactions of ions with matter the QMD model was used (unless mentioned otherwise, in those cases the BLI model was alternatively tested). Proton and neutron hadronic interactions with matter were simulated by the BIC model. Especially for neutrons with energy lower than 20 MeV, the high precision models available in Geant4 were used (*G4NeutronHPElastic*, *G4NeutronHPIInelastic*, *G4NeutronHPCapture*, *G4NeutronHPFission*, see appendix A). Those models use tabulated cross sections for the elastic, inelastic interactions, fission and capture of neutron by different nuclei. Finally, for the electromagnetic interactions of particles with matter we have used the so-called standard opt3 Geant4 models package.

At the time of the study, the publicly available Geant4 version was the 9.4. Until the completion and submission of it, versions 9.5 and 9.6 were released. Although all the results presented in the current document were obtained with version 9.4, their validity in versions 9.5 and 9.6 was verified. In figure 1, the prompt-gamma emission in the cases of 95 and 310 MeV/u ^{12}C , impinging on PMMA or water target is shown (beam and target characteristics were selected so as to match those of the GANIL and GSI experiments, described in sections 2.1.2 and 2.1.3). The emission profiles in versions 9.5 and 9.6 are compatible to those obtained with 9.4, within 10%. Therefore, the content and conclusions of this study, are relevant also for Geant4 9.5 and 9.6.

In order to assess the performance of Geant4 in the context of hadrontherapy monitoring by means of prompt-gamma detection, we have compared the energy spectrum obtained with an 80 MeV/u ^{12}C beam on PMMA target and the absolute yields of the depth profiles for ^{12}C beams of 95 MeV/u and 310 MeV/u using PMMA and water target respectively, with the predictions of Geant4. For the case of proton beam, we have used the prompt-gamma energy spectrum obtained by irradiating a PMMA target with 160 MeV protons.

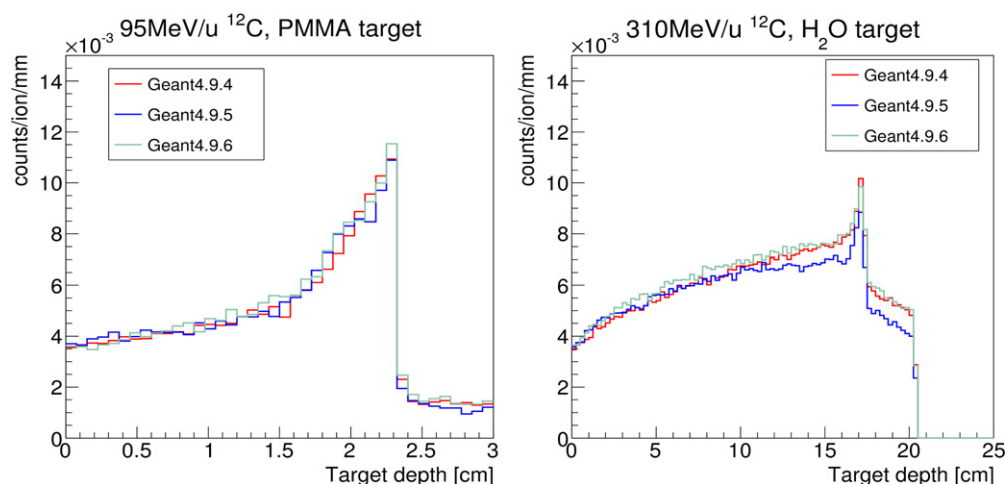


Figure 1. Comparison of the simulated prompt-gamma emission for three different Geant4 releases (9.4, 9.5 and 9.6). Left, from a 95 MeV/u ^{12}C beam in a PMMA target. Right, from a 310 MeV/u ^{12}C beam in a water target (the steep drop after 20 cm is due to the geometrical limit of the target volume).

Throughout all our comparisons, as observed in figure 2, Geant4 simulations consistently overestimate the prompt-gamma yields by a factor of about 1.8 to 2.8, over an energy range from 80 to 310 MeV/u for the case of ^{12}C . For the case of 160 MeV protons, the integral of the open/closed wall difference prompt-gamma energy spectrum from 1 to 10 MeV is overestimated by a factor of 1.7. From the presented results it is obvious that the Geant4 nuclear models in their current status, cannot describe quantitatively the experimental profiles with sufficient accuracy.

In the next sections we proceed a step further towards the improvement of the existing models, in order to obtain a more realistic quantitative description of the experimental data. For this study we focus on the QMD ion-ion reaction model and therefore on the prediction of prompt-gamma yields from ^{12}C beams. This decision was based on the fact that QMD yields slightly better results than BLI (see figure 2 upper right), but most importantly because the QMD model is expected to provide a more realistic and complete description of the N-N particle system interaction, as described in section 2.2.2.

3.2. Prompt-gamma emission

As a first step, we have studied the impact of L on the number of photons, protons, neutrons and alpha particles produced/emitted in a $50 \times 50 \times 50 \text{ mm}^3$ PMMA target irradiated with 95 MeV/u ^{12}C beam (this was the target of the actual GANIL experiment). The results are presented in figure 3 in terms of secondary particles emitted in the target. The default value of the parameter in Geant4 QMD is $L = 2 \text{ fm}^2$. As seen in the results, using the default parameter value gives the maximum of the emitted gamma distribution. For the range scan of the L values shown in figure 3, no physical limitation was taken into consideration (some of the values depicted there will later on be excluded as unphysical), as at this stage it is crucial to stress the sensitivity of photon emission to the value of the parameter L . Two conclusions can be drawn from those results. First, that as the default value yields a maximum of gamma emissions in the target, any selection of either lower or higher values will reduce gamma emission. The second conclusion regards proton, neutron and alpha yields (chosen here as a representative of

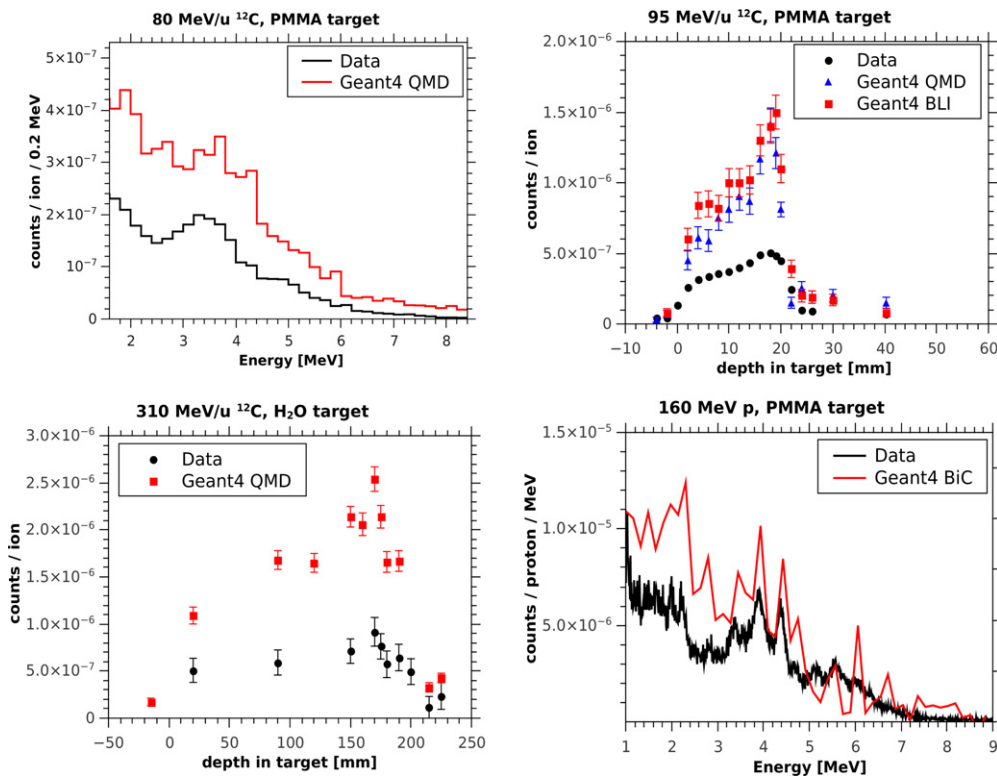


Figure 2. Geant4 comparison with the experiments described in section 2.1. Upper left, the prompt-gamma energy spectrum obtained in Catania (Agodi *et al* 2012) by irradiating a PMMA target with a 80 MeV/u ^{12}C beam. Upper right, the prompt-gamma depth profile obtained at GANIL by the irradiation of a PMMA target by a 95 MeV/u ^{12}C beam (systematic uncertainty of approximately 20%). Lower left, the depth profile obtained from a water target with a 310 MeV/u ^{12}C beam (systematic uncertainty of approximately 2%). Lower right, the open/closed wall difference prompt-gamma energy spectrum obtained by IBA at WPE (Smeets *et al* 2012), by the irradiation of a PMMA target with 160 MeV protons. The error bars denote statistical error of one standard deviation.

light nuclei emission). Proton and neutron yields seem almost unchanged when using $0.7 \text{ fm}^2 < L < 2 \text{ fm}^2$ while they increase dramatically when using $L < 0.5 \text{ fm}^2$ or $L > 2 \text{ fm}^2$. Alpha particle yields seem to be affected in a similar pattern as photons.

The variation of the L parameter influences the QMD reaction dynamics and consequently, the produced excited final states. The impact of the variation of L on the emitted prompt-gammas is further explained in figure 4 which describes several observables of 95 MeV/u ^{12}C and their secondaries' induced collisions in PMMA. On the left, the species of excited nuclear fragments created exactly at the end of the dynamic part of the reaction, just before the de-excitation process, are shown. In the middle, the distribution of excitation energies of all excited fragments produced by the dynamic (QMD) part and on the right the energy spectra of prompt-gammas produced in the target are shown. For lower L values, QMD produces lighter and less excited nuclear fragments that will be forwarded to the de-excitation phase. Consequently, those fragments require fewer de-excitations (usually gamma emissions) until they reach their ground state.

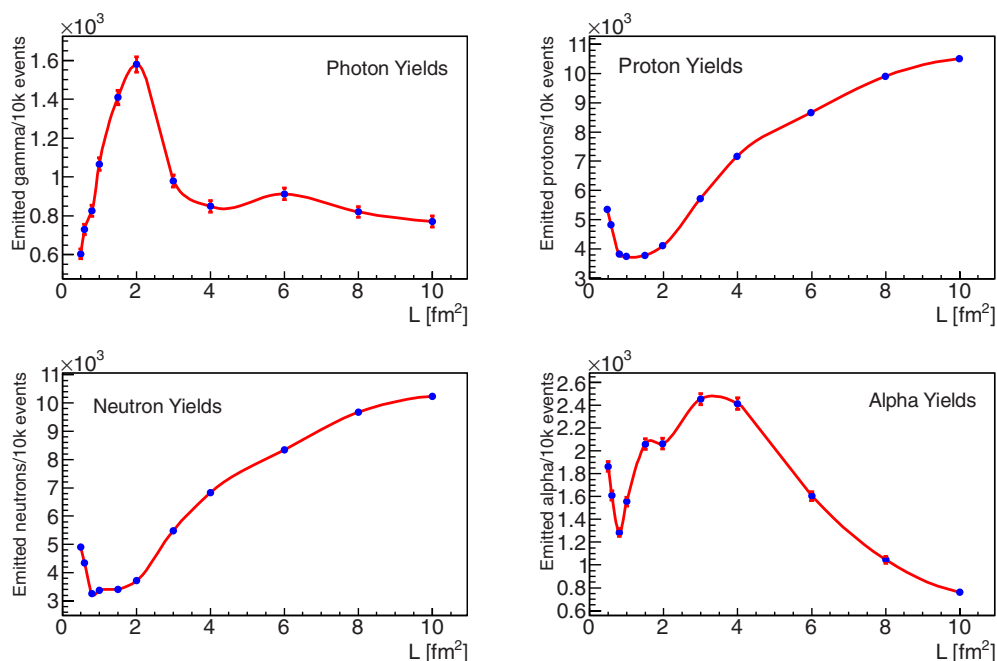


Figure 3. Emitted particles per 10^4 ^{12}C ions of 95 MeV/u impinging on a $50 \times 50 \times 50 \text{ mm}^3$ PMMA target as a function of the nucleon wave packet width squared L . The error bars denote statistical error of one standard deviation. The absence of error bars signifies that one standard deviation would lead to bars smaller than the size of the point markers in the graph.

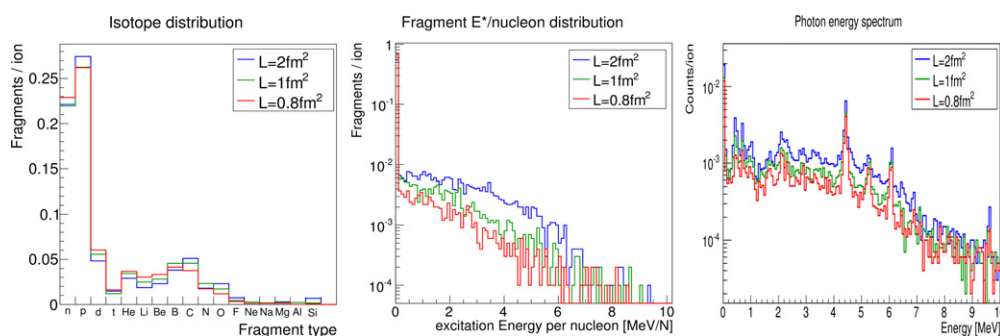


Figure 4. Left, the species of excited nuclear fragments created exactly at the end of the dynamic part of the reaction (QMD). Middle, the distribution of excitation energies of all excited fragments produced by the dynamic part (QMD). Right, the energy spectra of prompt-gamma produced in the target. All distributions are shown for different values of L .

The second parameter of QMD under study is the maximum distance R used in clustering of the nucleons after the collision. The process is applied after the lapse of 100 fm/c which is the time that each collision lasts. At this point the collision process freezes and all nucleons in the system (former projectile and target) are accessed and clustered according to their momenta and distances. All nucleons that lay at distances ΔR^2 smaller than R^2 and whose momentum difference is not exceeding a certain threshold are considered to belong to the same heavier

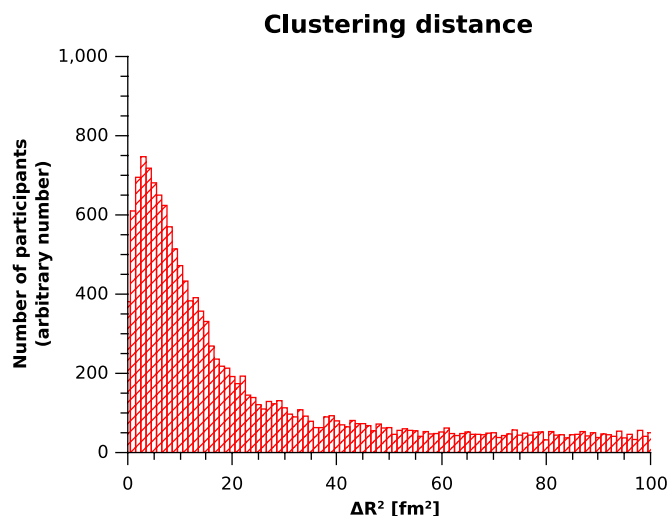


Figure 5. Distribution of the square distance between nucleons (equation (2)), used for the assembly of excited fragment at the end of the dynamic part of the collision (QMD). By default nucleons at a distance lower than $R^2 = 16 \text{ fm}^2$ are considered to belong to the same cluster/fragment.

fragment. The clustering distance ΔR^2 is described by equation (2). In figure 5 we present the distribution of ΔR^2 between nucleons, which occurs for collisions of 95 MeV/u ^{12}C in PMMA target. For indicative reasons we mention that the Geant4 QMD default clustering maximum distance is 4 fm (corresponding to a $R^2 = 16 \text{ fm}^2$). Figure 6 shows the impact of different R values on the number of emitted gammas in $50 \times 50 \times 50 \text{ mm}^3$ PMMA target irradiated with a 95 MeV/u ^{12}C beam.

Similarly to what has been shown for L , figure 7 shows that for smaller values of R the QMD collision products are lighter and less excited fragments, resulting in fewer gamma emissions during de-excitation.

Both R and L variations affect prompt-gamma emission yields, without changing the characteristic emission lines of the emitted spectra. Nevertheless, the impact of L on the prompt-gamma emission is more significant than that of R , as one can see in figures 3 and 6. Furthermore, the parameter L influences not only the dynamics of the reaction but also the creation of the projectile and target systems, which can be benchmarked using nuclear properties.

3.3. Nuclear properties

The L parameter values for which one achieves a large reduction of emitted photons is for values of $L \leq 1 \text{ fm}^2$ or $L \geq 3 \text{ fm}^2$. As there are two possible parameter ranges, that differ by such a large factor, the selection of L has to be constrained by additional properties of the collision system. In that way we will be able to define an L -value range that will reduce gamma emission significantly, but at the same time yield a reasonable prediction of basic nuclear properties. As such properties we considered the binding energy per nucleon and the nucleon/charge density of the nucleus, which are independent of the subsequent de-excitation phase.

In figure 8 we present the deviation of the Geant4 QMD calculated binding energy per nucleon for five different nucleus species, from the values obtained from the National Nuclear

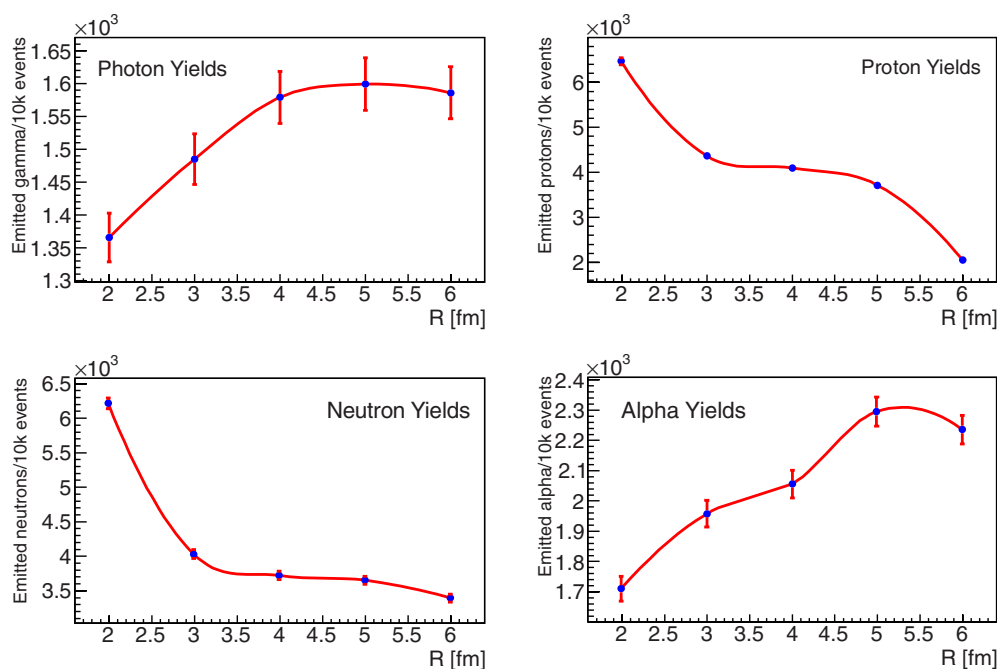


Figure 6. Emitted particles per 10^4 ^{12}C ions of 95 MeV/ u impinging on a $50 \times 50 \times 50$ mm 3 PMMA target as a function of the maximum clustering distance R . The error bars denote statistical error of one standard deviation. The absence of error bars signifies that one standard deviation would lead to bars smaller than the size of the point markers in the graph.

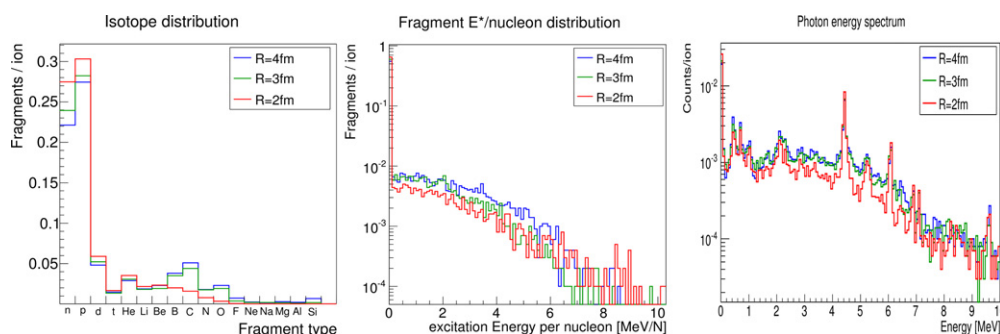


Figure 7. As in figure 4, but for different values of R and for $L = 2$ fm 2 .

Data Center (NUDAT2)⁶ of the Brookhaven National Laboratory. We selected ^{12}C , ^{16}O and ^{40}Ca nuclei based on their abundance in the human body, as well as in the targets used in our experiments. In addition, we extended our study to ^4He , as an example of very light nuclei, but also included ^{127}I as a token of much heavier nuclei. Such heavy elements, though less abundant in a patient, have often been used for the selection of the default value of the wave packet width. The L range studied was from 0.5 to 3 fm 2 . For $L \leq 2$ fm 2 , for all studied nuclei, the binding energy per nucleon calculated by QMD is consistent with the NUDAT2 values within a fraction of a per cent, dominated by statistical fluctuations. Therefore a selection of

⁶ www.nndc.bnl.gov/nudat2/

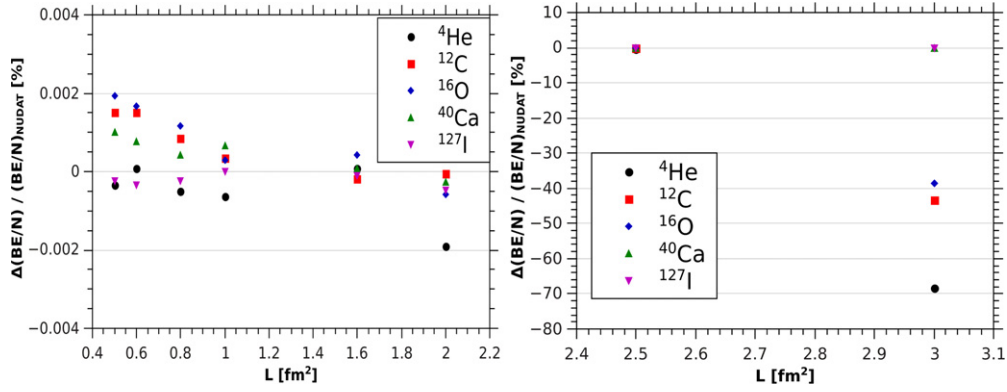


Figure 8. Difference in the binding energy per nucleon (BE/N) between Geant4 QMD calculations and NUDAT2 (see footnote 6) values for ^4He , ^{12}C , ^{16}O , ^{40}Ca and ^{127}I ground state nuclei.

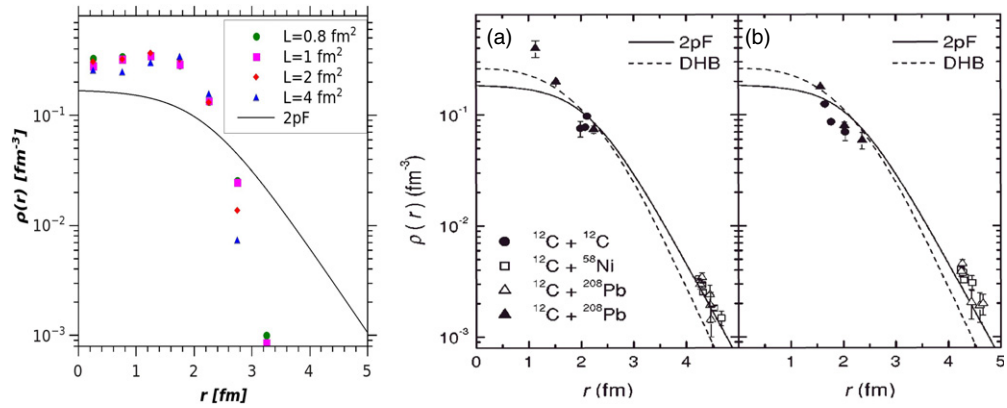


Figure 9. ^{12}C nucleon density. Left, Geant4 calculations for different values of L . For indicative reasons, the theoretical Fermi distribution (2pF) is also shown. Right, experimental nucleon density values (Gasques *et al* 2002) obtained by using in the analysis the assumption of (a) Fermi or (b) harmonic oscillator shapes of the ^{12}C nucleon density. In the right figure, the points represent the experimental values and the lines the theoretical Dirac–Hartree–Bogoliubov (DHB) calculation or the Fermi distribution (2pF).

a value lower than the default will decrease the emission of prompt-gammas (as shown in section 3.2), while at the same time it will reproduce the expected binding energies accurately. On the contrary, for values of $L \geq 2 \text{ fm}^2$, the calculated binding energy per nucleon diverges up to 70%. For the heaviest of the studied nuclei (^{40}Ca and ^{127}I), deviations remain small throughout the whole parameter range, while the lighter the nucleus the more significant they become. Therefore, for a typical hadrontherapy application, where the majority of the nuclei will be light, the preferable selection for a new value of L would be lower than the default of 2 fm^2 , achieving lower prompt-gamma emission and better binding energy calculation for a wide range of nuclei.

Subsequently we study the dependence of the nuclear density on the parameter L . In figure 9, the nuclear density of ^{12}C nuclei as a function of the radial distance from the center of the nucleus, calculated for different values of the parameter L (ranging from 0.8 to 4 fm^2)

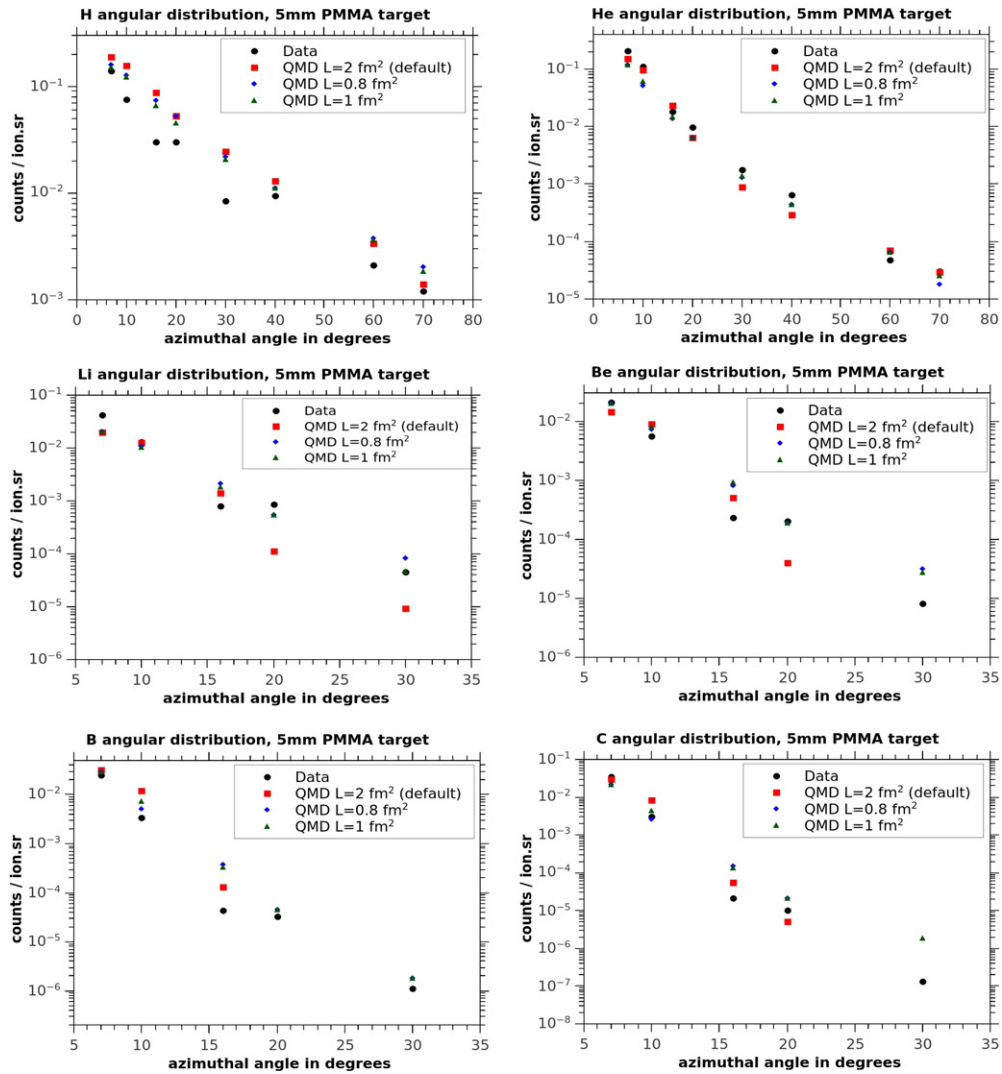


Figure 10. Comparison of angular distributions of charged particles with Geant4 predictions. Charged fragments of $Z = 1$ to 6 (H to C), produced by collisions of 95 MeV/u ^{12}C on a 5 mm thick PMMA target. Data taken from Braunn *et al* (2010).

is shown. The nuclear density is calculated as the number of nucleons within a radius $r + \Delta r$ divided by the spherical shell volume $V(r + \Delta r) - V(r)$ and compared with data and theoretical calculations found in Gasques *et al* (2002), where their experimental data have been analyzed using the assumption of either Fermi or harmonic oscillator shapes of the ^{12}C nucleon density. Their theoretical calculations are based either on Dirac–Hartree–Bogoliubov (DHB) or Fermi (2pF) distribution. The results show general agreement of QMD with the data taken from Gasques *et al* (2002) for the regions close to the center of the nucleus ($r \leq 2$ fm), while it seems that QMD fails to reproduce the nuclear halo (tail for $r \geq 2$ fm). In specific, for $r \leq 2$ fm, $0.8 \text{ fm}^2 \leq L \leq 2 \text{ fm}^2$ values seem to yield results close to the available data points and the theoretical DHB calculation, which describes the central nuclear region data better than the Fermi distribution. For the same region, $L \geq 2 \text{ fm}^2$ for which also the simulated binding

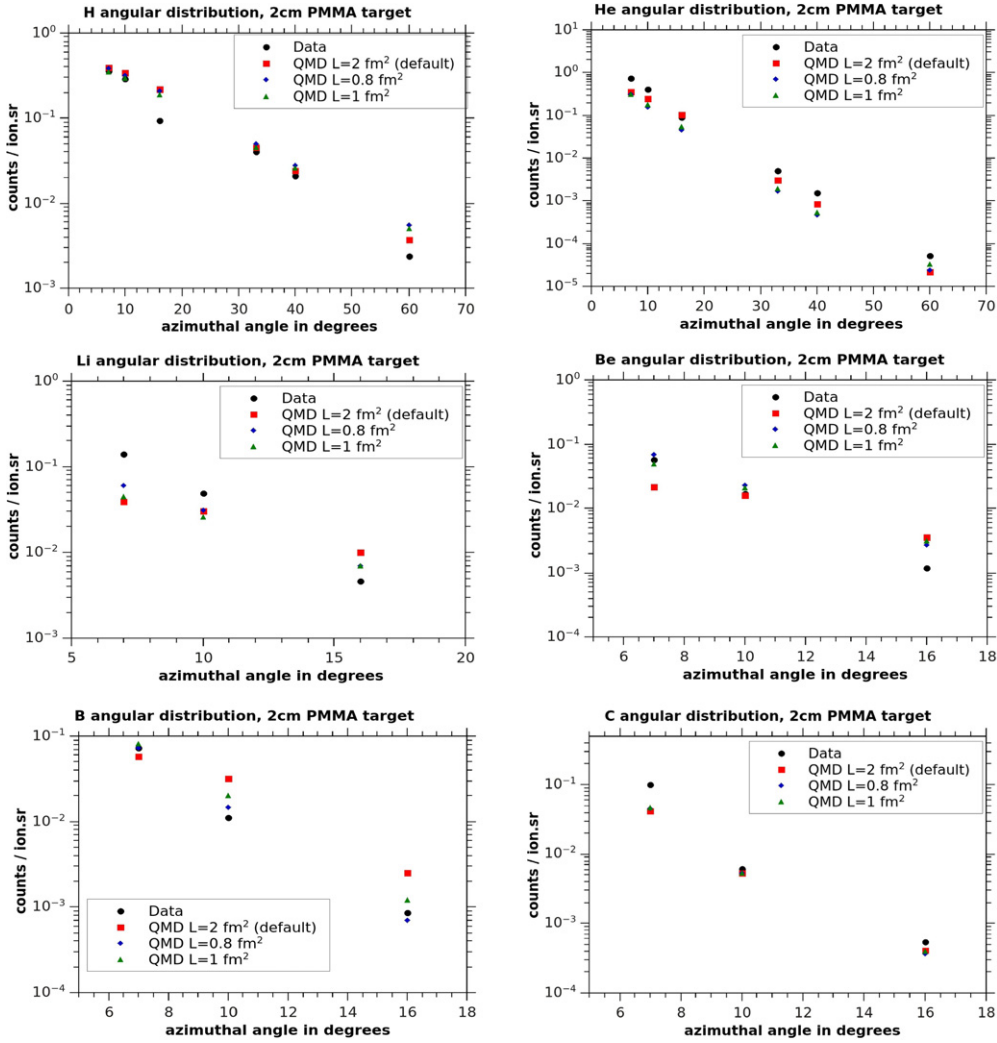


Figure 11. Comparison of angular distributions of charged particles with Geant4 predictions. Charged fragments of $Z = 1$ to 6 (H to C), produced by collisions of 95 MeV/u ^{12}C on a 2 cm thick PMMA target. Data taken from Braunn *et al* (2010).

energies deviate from the experimental values, nuclear density is still comparable to that of data and DHB calculation. For $r \geq 2$ fm, where QMD deviates both from the theoretical calculations and the experimental data for the whole L parameter range, low L values ($L \leq 2$ fm²) seem to affect the shape of the tail towards the right direction (extending nuclear halo), without achieving though a very good agreement with data.

3.4. Charged particle emission

Although the main goal of this work is the improved description of prompt-gamma emission, a reasonable prediction of charged particle emission has to be maintained. In order to test the proposed optimization of the QMD model in terms of charged particle emission, we compared Geant4 predictions with the data taken from Braunn *et al* (2010) and Braunn

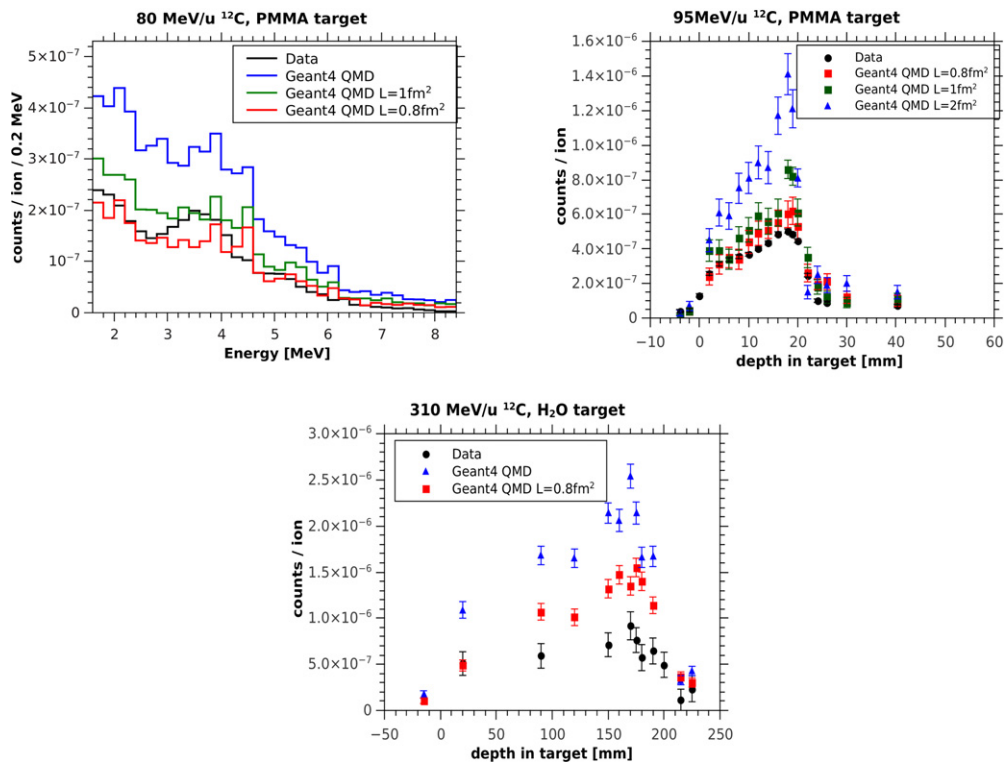


Figure 12. Geant4 comparison with the experiments described in section 2.1. Upper left, the energy spectrum obtained in Catania (Agodi *et al* 2012) by irradiating a PMMA target with a $80 \text{ MeV/u } ^{12}\text{C}$ beam. Upper right, the prompt-gamma depth profile obtained at GANIL by the irradiation of a PMMA target by a $95 \text{ MeV/u } ^{12}\text{C}$ beam. Bottom, the depth profile obtained from a water target with a $310 \text{ MeV/u } ^{12}\text{C}$ beam. The error bars denote statistical error of one standard deviation.

et al (2011). Contrary to the approach for the simulation of the prompt-gamma experimental setups, we have applied an ideal detection approach for the simulation of this experiment. Nevertheless, the absence of a realistic detector simulation is expected to have a very small impact on the presented results. This was verified in Braunn *et al* (2010), pages 84–85, where a comparison between the results obtained with a full detector simulation and with an ideal detection approach is presented. A good agreement was found between the two approaches for detection angles above 10° . Therefore the detection efficiency could be considered close to 100%, permitting the usage of an ideal detection approach. This is not valid for detection angles lower than 10° and especially for charged fragments with $Z = 1$ to $Z = 2$, where differences up to 35% and 15% were respectively reported. Finally, in addition to the ideal detection based only on geometrical acceptance, realistic particle detection energy thresholds as applied to the measurements were used (Braunn *et al* 2011).

This experiment has been performed at GANIL, using a $95 \text{ MeV/u } ^{12}\text{C}$ beam and PMMA targets with thicknesses varying from 5 to 40 mm. In figures 10 and 11 we present experimental data for the angular distributions of charged fragments with $Z = 1$ to $Z = 6$ in counts per incident ion per steradian (count/ion/sr). Further information with the corresponding numbers of figures 10 and 11 can be found in the tables B1 and B2 in appendix B. For the 5 and 20 mm thick targets, we compare the measurements with the Geant4 results for three values of L : default value 2, 1 and 0.8 fm^2 (two values in the region constrained by the studies presented

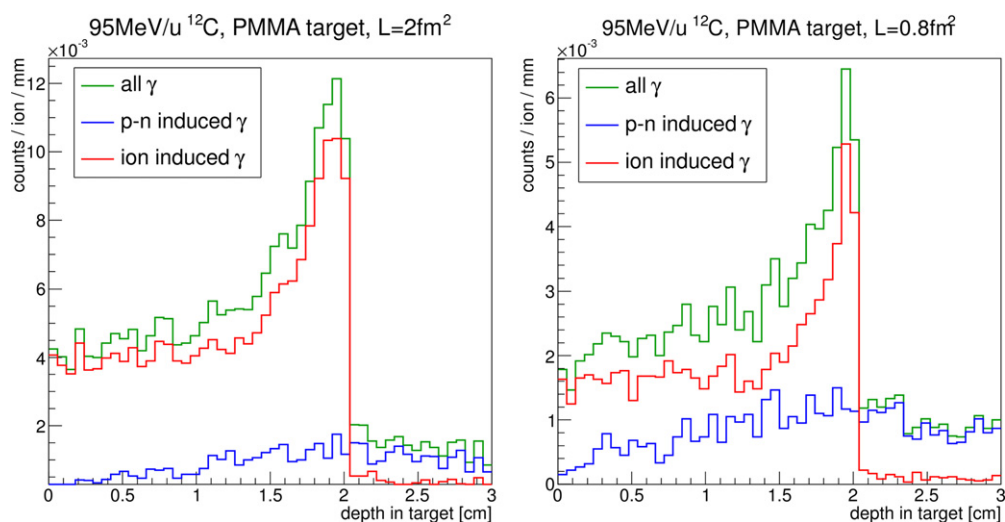


Figure 13. 95 MeV/u ^{12}C simulated prompt-gamma emission in a PMMA target, for $L = 2 \text{ fm}^2$ (left) and $L = 0.8 \text{ fm}^2$ (right). The total emission profile as well as the contributions from ion induced (QMD) and p/n induced (BIC) reactions are shown.

in the previous sections). The results obtained with $L = 1 \text{ fm}^2$ and $L = 0.8 \text{ fm}^2$ are in all cases comparable with the predictions of the default QMD ($L = 2 \text{ fm}^2$). Furthermore, the usage of values of L lower than 2 fm^2 improves the predictions of Geant4 in comparison to the experimental data, in the majority of the angles and fragment charges for both target thicknesses tested. The only occasion where the optimized QMD provides consistently a bigger discrepancy with the experimental data than the default QMD ($L = 2 \text{ fm}^2$), is for $Z = 2$ (He isotopes) and especially in the case of the 20 mm thick target.

3.5. Prompt-gamma yields—Optimized QMD

In figure 12 we compare the predictions of Geant4 to the measurements obtained from the experiments described in section 2.1. In all three cases presented (upper left: 80 MeV/u ^{12}C beam at PMMA—prompt-gamma energy spectrum, upper right: 95 MeV/u ^{12}C beam at PMMA—prompt-gamma depth profile, bottom: 310 MeV/u ^{12}C beam at PMMA—prompt-gamma depth profile), experimental data are better described when using $L \leq 1 \text{ fm}^2$.

For the energy spectrum, the initial (QMD $L = 2 \text{ fm}^2$) overestimation of the integral by 100% improves to about 30% for $L = 1 \text{ fm}^2$ (or -2% for $L = 0.8 \text{ fm}^2$). For the 95 MeV/u ^{12}C profile, the initial discrepancy of 86% at the entrance of the target and of 165% at the maximum of the profile decreases to 37% at the entrance and 70% at the maximum of the profile for $L = 1 \text{ fm}^2$, or -4% at the entrance and 23% at the maximum of the profile for $L = 0.8 \text{ fm}^2$. Finally, for the 310 MeV/u ^{12}C profile, the initial overestimation was 115% at the entrance of the target and 178% at the maximum of the profile. This discrepancy has changed to -4% at the entrance and 72% at the maximum for $L = 0.8 \text{ fm}^2$.

In both 95 MeV/u ^{12}C and 310 MeV/u ^{12}C profiles, some discrepancy, although much smaller than the initial one, is still observed even when using the proposed values of L . Two important characteristics of this difference between measurements and experiments are that it is more pronounced close to the end of the ion range, and furthermore that it increases at higher beam energy (23% for 95 MeV/u ^{12}C and 72% for 310 MeV/u ^{12}C in the case of $L = 0.8 \text{ fm}^2$). Those features can be explained by figures 13 and 14, where we present the

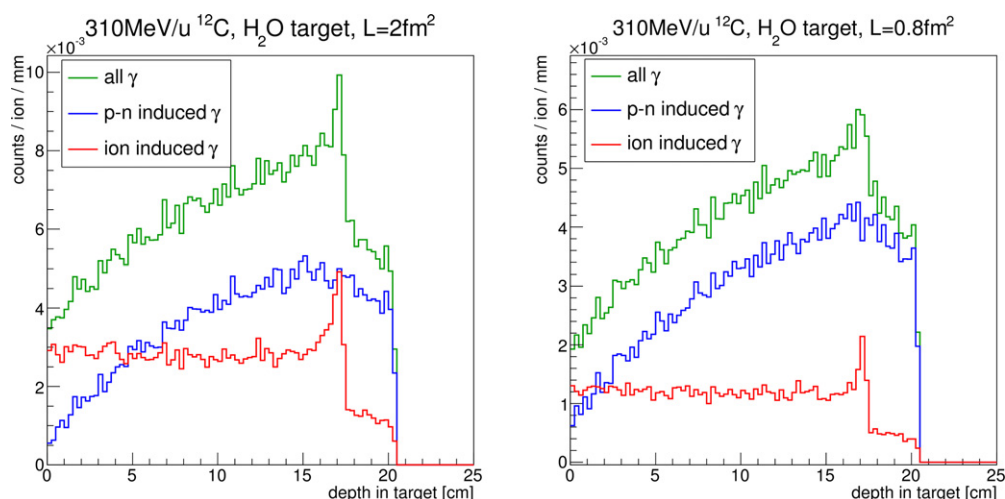


Figure 14. 310 MeV/u ^{12}C simulated prompt-gamma emission in a water target, for $L = 2 \text{ fm}^2$ (left) and $L = 0.8 \text{ fm}^2$ (right). The total emission profile as well as the contributions from ion induced (QMD) and p/n induced (BIC) reactions are shown.

simulated depth profile of emitted gamma-rays in the target as well as the distinction between the gamma-rays emitted by ion induced nuclear reactions (QMD) and p/n induced reactions (BIC). As there is an increasing number of p/n induced reactions along the ion path, the effect of the QMD optimization gradually becomes less important at bigger depths in the target, where the description of the dynamic part of nuclear reaction is handled more often by the BIC model. In the extreme case of 310 MeV/u ^{12}C , in terms of prompt-gamma emission, QMD does not even play the major role beyond the first few cm of the ion path. At this energy, as expected, we also observe the largest discrepancy between experimental and simulated profiles. Despite that, even at 310 MeV/u ^{12}C , for the first few cm of the ion path where QMD plays the major role as shown in figure 14, we observe that the proposed lower values of L reproduce accurately the experimental point (figure 12 bottom, point at 20 mm).

4. Conclusions

In the presented study, we have investigated the performance of some of the most widely used internal nuclear models of Geant4 in the field of hadrontherapy. Geant4 simulations are shown to overestimate the emission of prompt-gammas by a factor between 2 and 3 in the case of ^{12}C and to a lesser extent for proton beams, when using the quantum molecular dynamics (QMD) or binary light ion reaction model for ion and the binary cascade model for proton and neutron inelastic reactions.

Furthermore, we have focused on the QMD model in order to improve the description of ion–ion nuclear reaction and the subsequent emission of prompt-gammas. The QMD calculation of ion–ion reaction dynamics involves a number of parameters, either technical or physical. As the model was never optimized for Medical Physics applications, that means for mainly light nuclei interactions, we used the nucleon Gaussian wave packet width, which is a free physical parameter in QMD, in order to better describe light ion systems and their collisions.

To define a more appropriate value for this parameter, we have benchmarked QMD with the nuclear properties of binding energy per nucleon and nuclear density. In addition, we have checked that an improved description of those properties, which yields better agreement with experimental prompt-gamma data, also maintain the same quality or improve the description of charged fragment emission.

Finally, there are remaining discrepancies between prompt-gamma depth profiles and the corresponding simulated ones, which become more important for higher beam energies and closer to the end of the primary ions' path. Those discrepancies are attributed to the contribution of secondary protons or neutrons induced nuclear reactions and are not handled by the QMD model. Therefore, a similar study/optimization for proton/neutron nuclear models has to be performed. This is also indicated by the comparison between experimental data from clinical proton beams and Geant4 simulations shown in the current study (see figure 2—prompt-gamma spectrum from 160 MeV protons).

Acknowledgments

This research project has been supported by the Regional Program for Research in Hadrontherapy (PRRH, under CPER 2007-13 funding) and the ENVISION European project (grant agreement n°241851). It was performed in the frame of the Labex PRIMES (ANR-11-LABX-0063) of Université de Lyon.

Appendix A. Geant4 physics list

Table A1. Geant4 models used for the simulation of hadronic interactions.

Physical process	Particle	Geant4 process	Geant4 model	Energy range
Elastic	p, d, t, ^3He , α , GenericIon	G4HadronElasticProcess	G4HadronElastic	—
				—
	n	G4HadronElasticProcess G4HadronElasticProcess	G4NeutronHPElastic G4HadronElastic	≤ 20 MeV ≥ 19 MeV
Inelastic	p	G4ProtonInelasticProcess	G4BinaryCascade	—
				—
	n	G4NeutronInelasticProcess G4NeutronInelasticProcess	G4NeutronHPIInelastic G4BinaryCascade	≤ 20 MeV ≥ 19 MeV
				—
	d	G4DeuteronInelasticProcess G4DeuteronInelasticProcess	G4QMDReaction G4BinaryLightIonReaction	— —
				—
	t	G4TritonInelasticProcess G4TritonInelasticProcess	G4QMDReaction G4BinaryLightIonReaction	— —
				—
	^3He	G4IonInelasticProcess G4IonInelasticProcess	G4QMDReaction G4BinaryLightIonReaction	— —
				—
	α	G4AlphaInelasticProcess G4AlphaInelasticProcess	G4QMDReaction G4BinaryLightIonReaction	— —
				—
	GenericIon	G4IonInelasticProcess G4IonInelasticProcess	G4QMDReaction G4BinaryLightIonReaction	— —
				—
Fission	n	G4HadronFissionProcess G4HadronFissionProcess	G4NeutronHPFission G4LFission	≤ 20 MeV ≥ 19 MeV
				—
Capture	n	G4HadronCaptureProcess G4HadronCaptureProcess	G4NeutronHPCapture G4LCapture	≤ 20 MeV ≥ 19 MeV
				—
Decay	GenericIon	G4Decay	G4RadioactiveDecay	—

Appendix B. GANIL fragmentation experiment

Table B1. Angular distribution of production rates of charged fragments in count/ion/sr for a 5 mm thick PMMA target. Data (Braunn *et al* 2010) are compared with the QMD default value of $L = 2 \text{ fm}^2$, as well as with $L = 1 \text{ fm}^2$, $L = 0.8 \text{ fm}^2$.

$Z = 1$				$Z = 2$			
Data	$L = 2 \text{ fm}^2$	$L = 1 \text{ fm}^2$	$L = 0.8 \text{ fm}^2$	Data	$L = 2 \text{ fm}^2$	$L = 1 \text{ fm}^2$	$L = 0.8 \text{ fm}^2$
7°	1.40×10^{-1}	1.89×10^{-1}	1.51×10^{-1}	1.58×10^{-1}	2.10×10^{-1}	1.52×10^{-1}	1.20×10^{-1}
10°	7.50×10^{-2}	1.55×10^{-1}	1.22×10^{-1}	1.27×10^{-1}	1.10×10^{-1}	9.52×10^{-2}	6.20×10^{-2}
16°	3.00×10^{-2}	8.75×10^{-2}	6.60×10^{-2}	7.42×10^{-2}	1.80×10^{-2}	2.29×10^{-2}	1.45×10^{-2}
20°	3.00×10^{-2}	5.26×10^{-2}	4.56×10^{-2}	5.30×10^{-2}	9.80×10^{-3}	6.36×10^{-3}	6.33×10^{-3}
30°	8.40×10^{-3}	2.43×10^{-2}	2.08×10^{-2}	2.17×10^{-2}	1.80×10^{-3}	8.95×10^{-4}	1.39×10^{-3}
40°	9.40×10^{-3}	1.29×10^{-2}	1.12×10^{-2}	1.12×10^{-2}	6.40×10^{-4}	2.86×10^{-4}	4.48×10^{-4}
60°	2.10×10^{-3}	3.38×10^{-3}	3.65×10^{-3}	3.80×10^{-3}	4.70×10^{-5}	6.97×10^{-5}	6.61×10^{-5}
70°	1.20×10^{-3}	1.41×10^{-3}	1.86×10^{-3}	2.04×10^{-3}	3.00×10^{-5}	2.94×10^{-5}	2.57×10^{-5}
$Z = 3$				$Z = 4$			
Data	$L = 2 \text{ fm}^2$	$L = 1 \text{ fm}^2$	$L = 0.8 \text{ fm}^2$	Data	$L = 2 \text{ fm}^2$	$L = 1 \text{ fm}^2$	$L = 0.8 \text{ fm}^2$
7°	4.20×10^{-2}	2.10×10^{-2}	2.02×10^{-2}	2.02×10^{-2}	2.10×10^{-2}	1.45×10^{-2}	2.01×10^{-2}
10°	1.30×10^{-2}	1.26×10^{-2}	1.04×10^{-2}	1.09×10^{-2}	5.50×10^{-3}	8.86×10^{-3}	8.01×10^{-3}
16°	8.10×10^{-4}	1.42×10^{-3}	1.86×10^{-3}	2.10×10^{-3}	2.30×10^{-4}	5.01×10^{-4}	9.19×10^{-4}
20°	8.50×10^{-4}	1.10×10^{-4}	5.37×10^{-4}	5.37×10^{-4}	2.00×10^{-4}	4.00×10^{-5}	1.87×10^{-4}
30°	4.60×10^{-5}	9.17×10^{-6}	4.77×10^{-5}	8.26×10^{-5}	8.20×10^{-6}	2.75×10^{-5}	3.12×10^{-5}
$Z = 5$				$Z = 6$			
Data	$L = 2 \text{ fm}^2$	$L = 1 \text{ fm}^2$	$L = 0.8 \text{ fm}^2$	Data	$L = 2 \text{ fm}^2$	$L = 1 \text{ fm}^2$	$L = 0.8 \text{ fm}^2$
7°	2.50×10^{-2}	3.24×10^{-2}	2.92×10^{-2}	2.92×10^{-2}	3.40×10^{-2}	2.97×10^{-2}	2.20×10^{-2}
10°	3.40×10^{-3}	1.20×10^{-2}	7.22×10^{-3}	5.08×10^{-3}	3.10×10^{-3}	8.53×10^{-3}	4.35×10^{-3}
16°	4.40×10^{-5}	1.28×10^{-4}	3.39×10^{-4}	3.76×10^{-4}	2.10×10^{-5}	5.50×10^{-5}	1.38×10^{-4}
20°	3.20×10^{-5}		4.50×10^{-5}	4.50×10^{-5}	1.00×10^{-5}	5.00×10^{-6}	2.17×10^{-5}
30°	1.10×10^{-6}		1.83×10^{-6}	8.00×10^{-6}	1.30×10^{-7}	1.83×10^{-6}	

Table B2. Angular distribution of production rates of charged fragments in count/ion/sr for a 2 cm thick PMMA target. Data (Braunn *et al* 2010) are compared with the QMD default value of $L = 2 \text{ fm}^2$, as well as with $L = 1 \text{ fm}^2$, $L = 0.8 \text{ fm}^2$.

$Z = 1$				$Z = 2$			
Data	$L = 2 \text{ fm}^2$	$L = 1 \text{ fm}^2$	$L = 0.8 \text{ fm}^2$	Data	$L = 2 \text{ fm}^2$	$L = 1 \text{ fm}^2$	$L = 0.8 \text{ fm}^2$
7°	3.60×10^{-1}	3.94×10^{-1}	3.48×10^{-1}	3.81×10^{-1}	7.40×10^{-1}	3.53×10^{-1}	3.11×10^{-1}
10°	2.90×10^{-1}	3.37×10^{-1}	2.94×10^{-1}	3.17×10^{-1}	4.10×10^{-1}	2.49×10^{-1}	1.75×10^{-1}
16°	9.30×10^{-2}	2.19×10^{-1}	1.91×10^{-1}	2.06×10^{-1}	8.80×10^{-2}	1.01×10^{-1}	5.47×10^{-2}
33°	4.00×10^{-2}	4.56×10^{-2}	4.51×10^{-2}	4.95×10^{-2}	5.10×10^{-3}	3.10×10^{-3}	1.92×10^{-3}
40°	2.10×10^{-2}	2.41×10^{-2}	2.58×10^{-2}	2.77×10^{-2}	1.50×10^{-3}	8.57×10^{-4}	5.30×10^{-4}
60°	2.40×10^{-3}	9.72×10^{-3}	5.09×10^{-3}	5.58×10^{-3}	5.20×10^{-5}	2.20×10^{-5}	3.30×10^{-5}
$Z = 3$				$Z = 4$			
Data	$L = 2 \text{ fm}^2$	$L = 1 \text{ fm}^2$	$L = 0.8 \text{ fm}^2$	Data	$L = 2 \text{ fm}^2$	$L = 1 \text{ fm}^2$	$L = 0.8 \text{ fm}^2$
7°	1.40×10^{-1}	3.85×10^{-2}	4.41×10^{-2}	6.02×10^{-2}	5.70×10^{-2}	2.13×10^{-2}	4.85×10^{-2}
10°	4.90×10^{-2}	2.99×10^{-2}	2.55×10^{-2}	3.08×10^{-2}	1.70×10^{-2}	1.60×10^{-2}	2.06×10^{-2}
16°	4.60×10^{-3}	1.01×10^{-2}	6.93×10^{-3}	6.98×10^{-3}	1.20×10^{-3}	3.56×10^{-3}	3.12×10^{-3}
$Z = 5$				$Z = 6$			
Data	$L = 2 \text{ fm}^2$	$L = 1 \text{ fm}^2$	$L = 0.8 \text{ fm}^2$	Data	$L = 2 \text{ fm}^2$	$L = 1 \text{ fm}^2$	$L = 0.8 \text{ fm}^2$
7°	7.20×10^{-2}	5.80×10^{-2}	8.10×10^{-2}	7.20×10^{-2}	1.00×10^{-1}	4.19×10^{-2}	4.64×10^{-2}
10°	1.10×10^{-2}	3.21×10^{-2}	2.02×10^{-2}	1.45×10^{-2}	6.10×10^{-3}	5.29×10^{-3}	5.34×10^{-3}
16°	8.50×10^{-4}	2.54×10^{-3}	1.20×10^{-3}	7.06×10^{-4}	5.40×10^{-4}	4.06×10^{-4}	3.94×10^{-4}

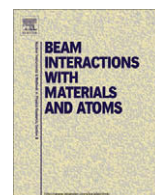
References

- Agodi C *et al* 2012 Precise measurement of prompt photon emission from 80 MeV/u carbon ion beam irradiation *J. Instrum.* **7** P03001
- Agostinelli S *et al* 2003 Geant4—a simulation toolkit *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A* **506** 250–303
- Allison J *et al* 2006 Geant4 developments and applications *IEEE Trans. Nucl. Sci.* **53** 270–8
- Braunn B *et al* 2010 La fragmentation du ^{12}C à 95 MeV par nucléon appliquée au domaine de la hadronthérapie. Etude expérimentale et simulations sur cibles épaisses de PMMA *PhD Thesis* Université de Caen
- Braunn B *et al* 2011 Nuclear reaction measurements of 95 MeV/u ^{12}C interactions on PMMA for hadrontherapy *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. B* **267** 2676–84
- Folger G *et al* 2004 The binary cascade nucleon nuclear interactions *Eur. J. Phys. A* **21** 407–17
- Gasques L R *et al* 2002 Determination of the C-12 nuclear density through heavy ion elastic scattering experiments *Phys. Rev. C* **65** 044314
- Gwosch K *et al* 2013 Non-invasive monitoring of therapeutic carbon ion beams in a homogeneous phantom by tracking of secondary ions *Phys. Med. Biol.* **58** 3755–73
- Hartnack C *et al* 1998 Modelling the many-body dynamics of heavy ion collisions: present status and future perspective *Eur. J. Phys. A* **1** 151–69
- Henriquet P *et al* 2012 Interaction vertex imaging (IVI) for carbon ion therapy monitoring: a feasibility study *Phys. Med. Biol.* **57** 4655–69
- Jarlskog C *et al* 2008 Physics settings for using the Geant4 toolkit in proton therapy *IEEE Trans. Nucl. Sci.* **55** 1018–25
- Koi T *et al* 2010 New native QMD code in Geant4 *Proc. MC2010 Monte Carlo Conf.* (geant4.cern.ch/results/papers/QMD-MC2010.pdf)
- Lestand L *et al* 2012 In-beam quality assurance using induced beta plus activity in hadrontherapy: a preliminary physical requirements study using Geant4 *Phys. Med. Biol.* **57** 6497–518
- Maruyama T *et al* 1998 Quantum molecular dynamics approach to the nuclear matter below the saturation density *Phys. Rev. C* **57** 655–65
- Min C H *et al* 2006 Prompt gamma measurements for locating the dose falloff region in the proton therapy *Appl. Phys. Lett.* **89** 183517
- Niita K *et al* 1995 Analysis of the (N, xN') reaction by quantum molecular dynamics plus statistical decay model *Phys. Rev. C* **52** 2620–35
- Parodi K *et al* 2007 Patient study on *in vivo* verification of beam delivery and range using PET/CT imaging after proton therapy *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **68** 920–34
- Pawelke J *et al* 1997 In-beam PET imaging for the control of heavy-ion tumour therapy *IEEE Trans. Nucl. Sci.* **44** 1492–8
- Skyrme T H R 1959 The effective nuclear potential *Nucl. Phys.* **9** 615–34
- Smeets J *et al* 2012 Prompt gamma imaging with a slit camera for real-time range control in proton therapy *Phys. Med. Biol.* **57** 3371
- Testa E *et al* 2008 Monitoring the Bragg peak location of 73 MeV/u carbon ions by means of prompt gamma-ray measurements *Appl. Phys. Lett.* **93** 093506
- Testa E *et al* 2009 Dose profile monitoring with carbon ions by means of prompt-gamma measurements *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. B* **267** 993–6
- Testa M *et al* 2010 Real-time monitoring of the Bragg-peak position in ion therapy by means of single photon detection *Radiat. Environ. Biophys.* **49** 337–43
- Verburg J M *et al* 2012 Simulation of prompt gamma-ray emission during proton radiotherapy *Phys. Med. Biol.* **57** 5459–72
- Weisskopf V F *et al* 1940 On the yield of nuclear reactions with heavy elements *Phys. Rev.* **57** 472

B Modélisation de la dose biologique

B.1 Statistical effects of dose deposition in modelling of radiobiology efficiency (NIMB 2009)

M. Beuve, A. Coliaux, D. Dabli, D. Dauvergne. B. Gervais, G. Montarou and **E. Testa**, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B, 267 :983-988, 2009



Statistical effects of dose deposition in track-structure modelling of radiobiology efficiency

M. Beuve^{a,b,c,*}, A. Colliaux^{a,b,c}, D. Dabli^d, D. Dauvergne^{a,b}, B. Gervais^e, G. Montarou^d, E. Testa^{a,b}

^a Université de Lyon, Université Lyon 1, CNRS, France

^b IN2P3, UMR 5822, IPNL, F-69622 Lyon, France

^c UMR 5205, LIRIS, F-69622 Lyon, France

^d IN2P3, Université Blaise Pascal, LPC de Clermont-Ferrand, France

^e CIMAP laboratoire mixte CEA-CNRS-ENSAE-UCBN UMR 6252, BP5133, 14070 Caen cedex 05, France

ARTICLE INFO

Available online 7 February 2009

PACS:

87.53.-j

87.10.Rt

Keywords:

Track-structure model

Cell survival

High LET

Ions

Theory

Simulation

ABSTRACT

Ion-induced cell killing has been reported to depend on the irradiation dose but also on the projectile parameters. In this paper we focus on two approaches developed and extensively used to predict cell survival in response to ion irradiation: the Local Effect Model and the Katz Model. These models are based on a track-structure description summarized in the concept of radial dose. This latter is sensitive to ion characteristics parameters and gives to both models the ability to predict some important radiobiological features for ion irradiations. Radial dose is however an average quantity, which does not include stochastic effects. These radiation-intrinsic effects are investigated by means of a Monte Carlo simulation of dose deposition statistics. We show that both models are not fully consistent with the nanometric and microscopic dose deposition statistics.

© 2009 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Cell survival to ionizing radiations is a relevant biological endpoint to plan radiotherapy and hadrontherapy treatments since it can be linked to the probability of tumor control. Generally, cell survival is estimated by *in vitro* measurements of cell-survival curves, which draw the survival probability expressed as a function of the dose delivered by the irradiation facility (see Fig. 1). To be integrated into a treatment planning system, experimental data have to be accurately reproduced by a model, which can predict survival values at any dose. Within conventional radiotherapy, survival is directly linked to the delivered dose. Consequently, an interpolation by a parametric function of the dose, for which the parameters are fitted to the experimental data, is convenient. Accordingly, the Linear-Quadratic Model (LQ) proposes a faithful representation with only two free parameters (α, β):

$$S(D) = e^{-(\alpha D + \beta D^2)}. \quad (1)$$

This model reproduces in particular the shoulder that can experimentally be observed (see Fig. 1). In the field of radiotherapy with

light ions (hadrontherapy), cell survival depends on dose, but also on ion species and ion energy. A Relative Biological Effectiveness (RBE) ratio was defined to qualify the biological effects of any radiation with regard to another radiation, in general to the X-rays. RBE of a given radiation is the ratio of the dose required with X-rays over the dose required with the given radiation to get the same biological effect.

The complex behavior of ion-induced biological effects is attributed to the high level of heterogeneity (non-uniformity at microscopic scale) of the dose deposited in an ion track. Indeed, the density of ionized and excited molecules generated along the path can be huge. As a consequence ions may induce complex damages such like double strand breaks or clusters of damage sites in DNA. Such lesions are considered to be very difficult to repair for the cell and to be implied in cell death. In the literature, two approaches have been extensively developed to predict cell inactivation by ion irradiation: the Katz Model and more recently the Local Effect Model (LEM). Both these models are based on a description of track-structure through a radial dose instead of the macroscopic delivered dose, to account for the heterogeneity of energy deposition by swift ions. Radial dose is defined as the averaged local dose deposited by a single ion in an elementary volume expressed as a function of the distance between this volume and the ion trajectory. Radial dose includes ion-charge and ion-velocity parameters,

* Corresponding author. Present address: Université de Lyon, Université Lyon 1, CNRS, France.

E-mail address: mbeuve@liris.cnrs.fr (M. Beuve).

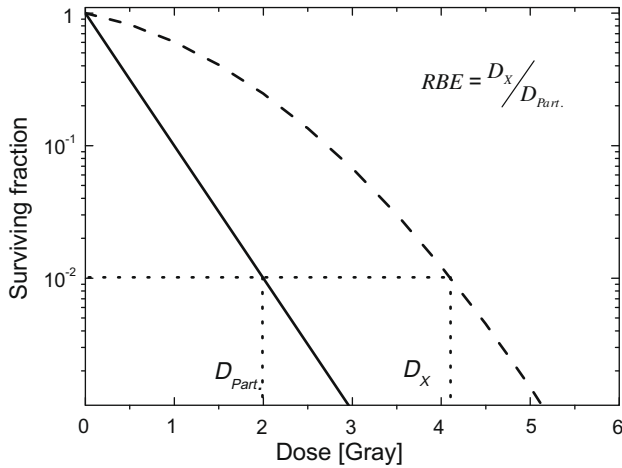


Fig. 1. Definition of RBE: dashed line (resp. solid line) represents the fraction of cells that survive an X-ray (resp. light ion) irradiation versus the delivered dose. A shoulder shape is visible for the X-ray curve.

and finally gave to both models the ability to predict important radiobiological features for ion irradiations. It is however an averaged quantity that neglects the stochastic nature of ionizing radiations.

After a brief description of both models, the paper will present a Monte Carlo simulation of the dose deposited at a microscopic scale and discuss the stochastic effects in terms of dose heterogeneity and track overlapping.

2. The LEM and the Katz Models

2.1. The Local Effect Model

To predict cell survival, the Local Effect Model (LEM) [1,2], considers that cell killing arises from the induction of lethal events by the ionizing radiation. Assuming that the distribution of lethal events obeys a Poisson distribution, the probability for the cell to survive reads:

$$S(D) = e^{-N_{\text{lethal}}(D)}, \quad (2)$$

where $N_{\text{lethal}}(D)$ is the mean number of lethal events induced in the cell after a dose D . The first key assumption of the LEM is to consider lethal events as point-like events generated by the local dose deposited by the radiation. Thus, the number of lethal events in the cell is the summation of the local lethal events over the cell sensitive volume:

$$N_{\text{lethal}}(D) = \int \int \int_{\text{Sensitive Volume}} \rho_{\text{lethal}}(\mathbf{r}) d\mathbf{r}, \quad (3)$$

where the local density of lethal events is assumed to be a simple function of the local dose $d(\mathbf{r})$:

$$\rho_{\text{lethal}}(\mathbf{r}) = \rho_{\text{lethal}}(d(\mathbf{r})). \quad (4)$$

In the LEM, the local dose is calculated by cumulative effects, superimposing the local dose deposited by each ion, which is represented by the radial dose d_R :

$$d(\mathbf{r}) = \sum_i d_R(\mathbf{r}_i), \quad (5)$$

where r_i is the radial distance of the point \mathbf{r} to the trajectory of the i th ion in the transversal plane to the beam axis.

The second key assumption of the LEM consists in extracting the relation between the density of lethal events and the local dose

from survival measurements performed with X-ray radiation. Indeed, the local dose deposited by X-ray radiation is considered as uniform within the cell. Neglecting stochastic effects, it is therefore equal to the macroscopic dose D , which is delivered to the sample by the X-ray source:

$$d(\mathbf{r}) = D. \quad (6)$$

Therefore for X-ray irradiation, Eq. (3) becomes simply:

$$N_{\text{lethal}}(D) \approx \rho_{\text{lethal}}(D) \cdot V_{\text{sensitive}}. \quad (7)$$

According to Eq. (2), $N_{\text{lethal}}(D)$, and therefore $\rho_{\text{lethal}}(D)$, can be deduced from the measurement of cell survival $S_X(D)$ to X-ray irradiation (described by the α and β parameters) and from an estimation of the cell sensitive volume $V_{\text{sensitive}}$. This latter is assumed to be uniformly distributed over the cell nucleus. The diameter of the sensitive volume depends on the cell and ranges from 5 to 20 μm . An explicit expression for the average number of lethal events can thus be obtained as:

$$N_{\text{lethal}} = \int \int \int_{\text{Sensitive Volume}} \frac{-\ln S_X(d(\mathbf{r}))}{V_{\text{sensitive}}} d\mathbf{r}. \quad (8)$$

Practically, an ion-impact configuration is randomly generated for a dose D_{ion} with the following procedure (1) the volume of interest containing the cell is defined large enough such like the energy deposited into the cell by any ion that does not impinge this “interest” volume is insignificant; (2) the number of ion impacts is generated according a Poisson law for which the parameter, i.e. the mean number of impacts, corresponds to the delivered dose D_{ion} ; (3) the impact positions of each ion are generated randomly according to a uniform distribution.

For this configuration, the local dose is calculated by Eq. (5): for any point \mathbf{r} of the sensitive volume and for any impinging ion i , it is possible to calculate the radial distance r_i and therefore the radial dose $d_R(r_i)$.

The average number of lethal events is then deduced from Eq. (8), which gives the probability $S(D_{\text{ion}})$ for the cell to survive a dose D_{ion} according to Eq. (2). This process has to be reiterated many times to reduce statistical fluctuations on the predicted survival. Following this protocol, the LEM can in principle predict cell survival to any ion irradiation as soon as the cell sensitive volume and the cell survival to X-rays can be experimentally determined. However practically, a set of experimental data performed with ion irradiation is however required to fit a parameter [3] necessary to describe the curve of cell survival to X-rays at very high doses ($\gg 10$ Grays) since measurements cannot be performed at such doses.

2.2. The Katz Model

Within the Katz Model [4,5], cell inactivation arises from two mechanisms: the *ion-kill* and *γ -kill* modes. Cell-surviving fraction is the product of the surviving fraction associated to both these modes:

$$S = \Pi_i \cdot \Pi_\gamma. \quad (9)$$

Both these modes induce cell killing by inactivating critical biological targets. These targets are characterized by a radius a_0 and an inactivation dose D_0 . Cell killing by *ion-kill* mode is described by the cross-section σ :

$$\Pi_i = e^{-\sigma F} \quad (10)$$

for which the expression reads:

$$\sigma = \int_0^\infty 2\pi r \left(1 - e^{-(\bar{D}(r)/D_0)}\right)^m dt, \quad (11)$$

where F is the irradiation fluence and $\bar{D}(r)$ represents the dose deposited in a target for which the center stands at a distance r (with the notations of references [4,5]) from the ion path. The exponent m means that m targets have to be inactivated to induce cell death. For a fixed ion species, σ increases with ion LET to a plateau σ_0 and then may decrease. The survival fraction associated to γ -kill mode is given by:

$$\Pi_\gamma = 1 - \left(1 - e^{-(D_r/D_0)^m}\right)^m. \quad (12)$$

D_γ is the contribution to the delivered dose D which corresponds to γ -kill mode. It is given by:

$$D_\gamma = (1 - P) \cdot D, \quad (13)$$

where the fraction P is given by:

$$P = \frac{\sigma}{\sigma_0}. \quad (14)$$

In the Katz Model, the description of the track-structure appears through the calculation of the dose $\bar{D}(r)$ deposited into the sensitive targets. As for the LEM model, the track-structure is described by the radial dose.

As already mentioned in the introduction, radial dose is an averaged quantity, which therefore does not take fully into account the stochastic nature of ionizing radiations. To evaluate the impact of such an approximation, it seems relevant to simulate with a Monte Carlo simulation the local dose for the LEM model and the dose deposited into targets for the Katz Model.

3. Material and methods

The calculation of dose (or energy) depositions into targets by Monte Carlo simulation has ever been undertaken by various authors for other purposes [6,7] and with various methods. Here, we propose a method that matches with the integration of Eq. (8) into the LEM. Precisely, a water sample was divided into cubes (a cube mesh) whose size corresponds to the spatial extension of the lethal events for the LEM or to the target diameter ($2a_0$) for the Katz Model. While the target radius a_0 is clearly defined in the Katz Model to 500–1000 nm, the literature that describes the LEM does not fix the scale of locality. Instead lethal events are considered as point-like events and by using a radial dose the question can be averted. However to calculate a microscopic dose, i.e. the specific energy within microdosimetry terminology, the target extension has to be set. Lethal-event extension is necessarily larger than the atomic scale. It may be of the order of double-strand-break extension, which is typical less than 20 pairs of bases (~ 6 nm) [8,9]. One has also to consider that damage may be created by indirect actions. Therefore a damage site can be induced by a water radical produced elsewhere, and the diffusion distance is generally assumed to be of the order of few nanometers [8]. Finally, the mesh cube size was set to 10 nm to evaluate the stochastic effects in the LEM.

Our Monte Carlo simulation consists in following the incident particles and all the produced electrons in the induced electronic cascades. The electrons are followed until their energy becomes lower than a cut-off energy set to 33 meV (300 K). The result of the simulation is a spatial distribution of low-energy electrons, and ionized or excited water molecules. The dose deposited into a cube is calculated by summing the energy of all species in this cube at the end of the simulation. We would like to emphasize that the total stored energy represents about 85% of the energy transferred to the water sample directly by the radiation since a part of the energy is converted into target heating: below the threshold energy for water-molecule excitation and ionization, electrons lose their energy by phonon creation. Moreover, ionized molecules can

be neutralized by electron capture and excited molecules can go back to ground state by non radiative processes.

For ions, all details of our simulation can be found in [10,11]. For X-ray irradiation, we simulated the irradiation by 1.3 MeV photons, which correspond to a major component of the spectrum that characterizes the γ -rays generated by a ^{60}Co source. At this energy, Compton interaction dominates and most of the photon interactions eject Compton electrons. The Compton-electron transport is simulated with the same code used [10,11] for ion irradiation. In both irradiation modalities, we applied to the irradiated sample periodical boundary conditions to avoid edge effects and to ensure equilibrium of charged particles. The sample was chosen either to mimic cell nucleus ($10 \times 10 \times 10 \mu\text{m}^3$) or large enough to reduce statistical errors in histograms ($50 \times 50 \times 10 \mu\text{m}^3$).

4. Results

4.1. Heterogeneities

We simulated the irradiation of a $50 \times 50 \times 10 \mu\text{m}^3$ sample at a dose of 1 Gray with ^{60}Co γ -rays, H[10 MeV] and C[10 MeV/n] ions. The mesh cube size was set to 10 nm. The first observation we made is that most of the cubes do not receive any energy transfers, whatever the irradiation. More precisely, the probability for a cube to receive energy is $5.2 \cdot 10^{-4}$ for ^{60}Co γ -rays, $3.7 \cdot 10^{-4}$ for H[10 MeV] and $2.0 \cdot 10^{-4}$ for C[10 MeV/n]. We can therefore conclude that, even for X-ray irradiation, the local dose is non-uniformly spread over the sample. Fig. 2 compares histograms, which represent the probability for a cube to receive a given local dose, calculated for the three different projectiles. We observed that the distribution of local dose is broad. It varies from 10 Gray to a few 10^5 Grays, whatever the projectile. Below 10^4 Grays, the histograms are similar and reveal the strong heterogeneity, which is a common feature of all three radiations. To clarify this observation we will focus on the differences that can be observed at very high local doses between low- and high-LET radiations. One can expect the ion track core to play a significant role since the density of ionization can be huge in this region for such high-LET particles. We defined an “ultra-track” ion histogram by disregarding the events in the track core. Fig. 3 compares the histograms of local doses calculated for an irradiation dose of 1 Gray with ^{60}Co γ -rays and C[77 MeV/n]. In this figure is also plotted the histogram of C[77 MeV/n] after suppressing the track-core contribution ($R_{\text{core}} = 10$ nm). As expected, the structure standing above 10^5 Gy is removed as soon as the track

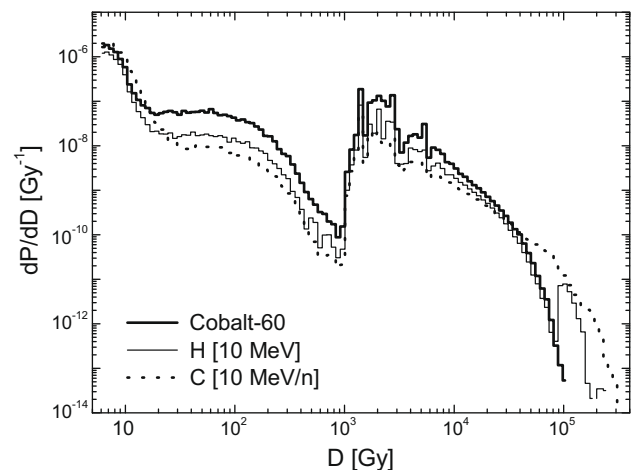


Fig. 2. Histogram of local dose calculated for a water sample of $50 \times 50 \times 10 \mu\text{m}^3$ irradiated at a dose of 1 Gray with a beam of ^{60}Co γ -rays, H[10 MeV] and C[10 MeV/n]. The mesh resolution is 10 nm.

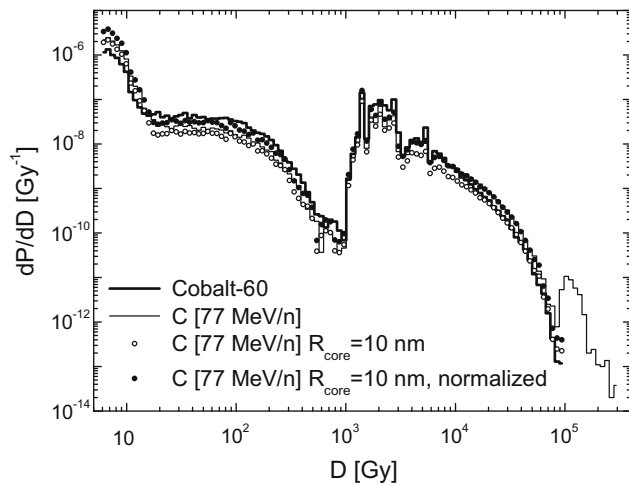


Fig. 3. Histogram of local dose calculated for a water sample of $10 \times 10 \times 10 \mu\text{m}^3$ irradiated at a dose of 1 Gray with a beam of ^{60}Co γ -rays and a beam of C[77 MeV/n]. The mesh resolution is 10 nm. The curves labeled with “ R_{core} ” represent the contribution of the ultra-track (see text). The last curve was normalized to get an average dose of 1 Gray despite of the suppression of the track-core contribution.

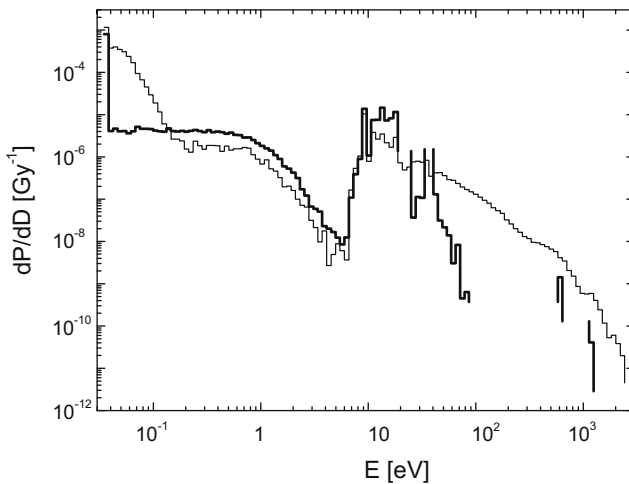


Fig. 4. Histogram of energy transfers for C[10 MeV/n] irradiation. Thin line: energy transferred to the $10 \times 10 \times 10 \text{ nm}^3$ cubes of a $10 \times 10 \times 10 \mu\text{m}^3$ sample irradiated at a dose of 1 Gray. Thick line: energy of the individual events generated by the irradiation. This latter curve was arbitrarily normalized for the sake of easy comparison.

core is suppressed. This structure at high local doses is therefore specific to high-LET ions and may significantly contribute to the high values of RBE, at least in the framework of models based on local effects. To compare more accurately the ultra-track histogram with the histogram of local dose simulated for ^{60}Co γ -ray radiation, we normalized it to a delivered dose of 1 Gray and plotted the normalized histogram on Fig. 3. The global shape resemblance suggests that ion-induced fast δ -electrons generate a distribution of local doses very similar to the γ -rays of ^{60}Co . The common features of all these histograms are likely related to the pattern of these fast δ -electron collisions with water molecules. Fig. 4 compares the histogram of the energy deposited into cubes to the energy distribution of isolated events (ionization, excitation, electron attachment...). The latter histogram is equivalent to the histogram of energy deposition calculated with a tiny cube size. It has been arbitrarily normalized for the sake of easy comparison. For these calculations the delivered dose was 1 Gray and the projectile was a C[10 MeV/n] ion beam. One can observe that a part of the features

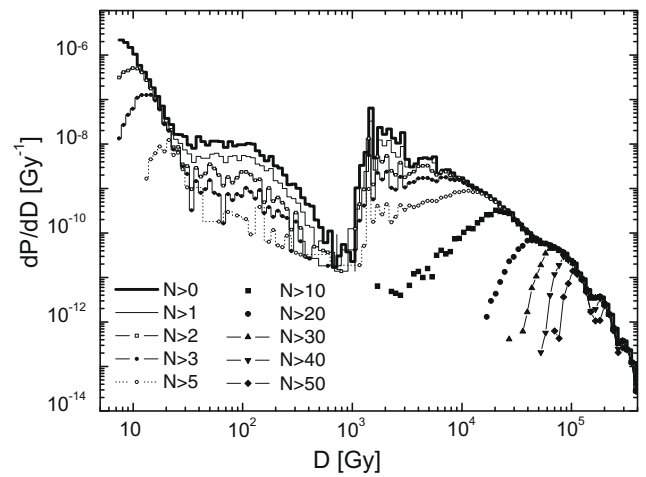


Fig. 5. Histogram of local dose calculated for a sample of $10 \times 10 \times 10 \mu\text{m}^3$ irradiated at a dose of 1 Gray with C[10 MeV/n]. The mesh resolution is 10 nm. The curves labeled with “ $N > m$ ” refer to histograms calculated by only considering the cubes that receive a number N of events per cube larger than m .

in the local-dose histogram can be attributed to the generation of elementary events. The region below 33 meV, which is the cut-off energy of the electron-cascades, has to be associated to the thermalized electrons. Between 33 meV and 6 eV, stand the geminate-recombination events. Such recombination events generally evolve into excited water molecules. The stored energy for this class of events is the kinetic energy of the ejected electrons before recombination. The region above 6 eV is associated to electron attachments (6–12.4 eV), to water-molecule excited states (8.2 and 10 eV) and to the serial of ionized and multi-ionized states. In particular the multi-ionization with single and double ionization in K-shell can be clearly distinguished at 540 and 1080 eV. Although the region of thermalized electrons and the energy structure for attachment, excitation and ionization can be clearly identified in the local-dose histograms, many histogram features arise from a combination of numerous events. Fig. 5 decomposes the histograms of local dose according to the number N of events that occur in cubes for an irradiation of 1 Gray with C[10 MeV/n]. Clusters of events (large N) strongly mark up the histograms. In particular, in the region of doses larger than $\sim 10^4$ Grays the number of events is larger than 10 per cube. For X-ray irradiations, high-dose deposition is likely due to ionization clusters generated by low-energy electrons. For ion irradiations, track core is the major contribution to these high-local-dose depositions.

From this analysis, we can conclude that local dose cannot be considered as uniform neither for ion irradiation nor for X-ray irradiation. Heterogeneities arise from the energy spectrum of elementary events and from the combination of events. Eq. (8), which links the averaged number of lethal events to the local dose in the LEM, is therefore questionable. Indeed, this latter expression is based on the assumption that fluctuations of local doses within a cell nucleus can be neglected for X-ray irradiation, while we have shown that they are actually huge. It is important to emphasize that these heterogeneities, which are neglected for X-rays, are considered to be at the origin of the radiobiological efficiency of ions.

4.2. Track overlapping

Track overlapping plays a significant role in the predictions of both the Katz Model and the LEM. In the LEM, track overlapping induces cell killing with a higher efficiency than independent tracks would do. Indeed, due to the shoulder in the curves of cell survival

to X-rays, the local density of lethal events increases non-linearly with the local dose. As a consequence, the lethal effect induced by the superimposition of the local dose generated by two independent ion tracks is larger than the addition of their individual effects

$$\rho_{lethal}(d_1 + d_2) \geq \rho_{lethal}(d_1) + \rho_{lethal}(d_2). \quad (15)$$

The left-hand-side part of this equation appears as high order terms in delivered dose in Eq. (3) and, through Eq. (2), is responsible for the apparition of shoulders in the LEM.

Generally speaking, the lower the LET is, the more significant the overlapping is. Indeed, for a fixed dose, the number of impacts decreases as LET increases. Moreover, for an irradiation with ions of a given LET, decreasing ion velocity decreases the spatial extension of the tracks and therefore decreases the probability for overlapping.

From these considerations, one could understand why a shoulder can be observed for low-LET ions and why it disappears for ions at Bragg peak (low velocity and high LET).

To evaluate how stochastic effects might modify this overlapping scheme, we simulated the local-dose deposition for X-ray irradiations with 1 and 5 Grays (see Fig. 6). At such doses and for X-ray irradiation, an effect of overlapping is expected to be significant since shoulders appear within this range of doses. Instead, we observe that both histograms are identical except for the factor of 5 in histogram amplitude, which corresponds to the dose ratio. In other words, at local scale, two incident particles cannot significantly contribute to the same local site. In fact, increasing the dose simply increases the number of hit cubes.

This observation can be mathematically written as

$$h_D(d_k) = h_1(d_k) \cdot D \quad \forall d_k \neq 0, \quad (16)$$

where h_D (resp. h_1) is the histogram of local dose d_k for an irradiation dose of D (resp. 1 Gray). Such a relation can be conveniently inserted into Eq. (3) of the LEM after rewriting the latter:

$$N_{lethal} = \int d' \rho_{lethal}(d') \int \int \int_{\text{Sensitive Volume}} d\mathbf{r} \delta(d' - d(\mathbf{r})). \quad (17)$$

The integration over the sensitive volume represents the volume associated to a local dose d' :

$$\frac{d\mathbf{r}}{dd'} = \int \int \int_{\text{Sensitive Volume}} d\mathbf{r} \delta(d' - d(\mathbf{r})). \quad (18)$$

It is simply related to the histogram of local doses by normalization to the sensitive volume $V_{\text{Sensitive}}$:

$$h(d') = \frac{d\mathbf{r}}{dd'} / V_{\text{Sensitive}}. \quad (19)$$

One gets then:

$$N_{lethal} = V_{\text{Sensitive}} \int d' \rho_{lethal}(d') h(d'). \quad (20)$$

It is therefore possible to introduce Eq. (16) for a delivered dose D :

$$N_{lethal}(D) = V_{\text{Sensitive}} \cdot \int d' \rho_{lethal}(d') D \cdot h_1(d'). \quad (21)$$

Defining then a constant α by:

$$\alpha = N_{lethal}(D = 1 \text{ Gy}) \quad (22)$$

we can deduce from Eq. (2) that cell surviving fraction at a dose D obeys to:

$$S(D) = e^{-\alpha D}. \quad (23)$$

This clearly shows that a pure local effect theory cannot predict shoulder in cell survival. This conclusion is robust: we have verified that Eq. (16), which is necessarily valid for cube length smaller than 10 nm, is still valid for cube length as large as 100 nm. All these conclusions raise questions on the physical meaning of the shoulders predicted by the LEM. The apparition of a shoulder in the LEM comes from the introduction of an averaged quantity, namely the radial dose, to represent the track-structure. Indeed, as it is illustrated by Fig. 7, at the scale of local events, overlapping of tracks is actually very scarce for doses lower than 10 Grays. Superimposing radial dose comes down to superimpose events that occurred apart. Finally by superimposing averaged quantities, the LEM introduces artificial non-local effects and therefore artificial shoulders.

Within the Katz Model overlapping acts through γ mode, while ion-kill mode is restricted to intra-track effects. Within both modes, cell killing is induced by the same process, the inactivation of m targets characterized by the same geometry and by the same inactivation dose. However the delivered dose is shared into a γ -kill mode contribution and an ion-kill mode contribution. Despite the

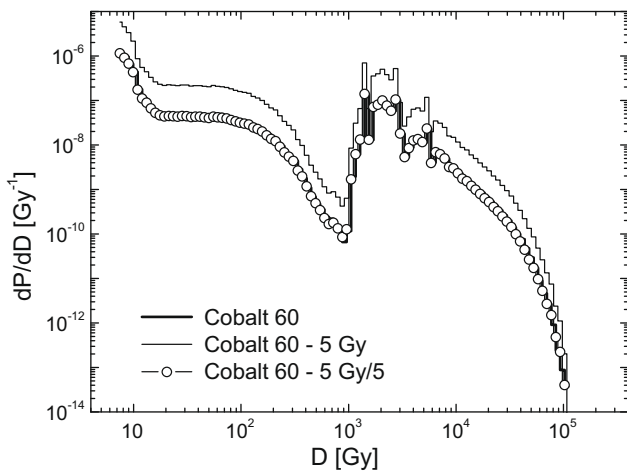


Fig. 6. Histogram of local dose calculated for a sample of $10 \times 10 \times 10 \mu\text{m}^3$ irradiated with a dose of 1 and 5 Grays of ^{60}Co γ -rays. The mesh resolution is 10 nm. The curve labeled with “Cobalt 60-5 Gy/5” represents the histogram calculated for 5 Grays and divided by a factor 5.

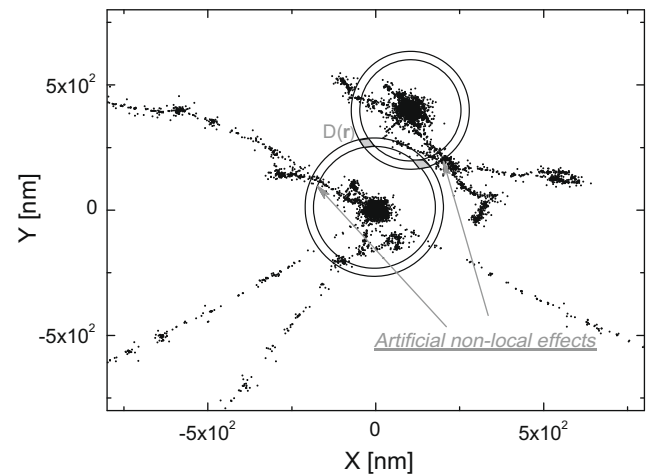


Fig. 7. Overlapping of two ion tracks. The two couples of circles illustrate the calculation of local dose by superimposition of the radial dose. The two sets of points correspond to the projection of two track segments simulated by Monte Carlo simulation. The two arrows point to two clusters of events that are considered to superimpose in the framework of the LEM although they are clearly apart.

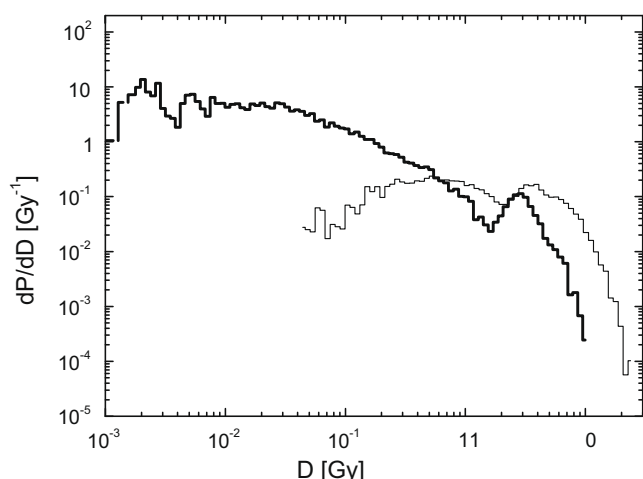


Fig. 8. Histograms of dose calculated for a water sample of $30 \times 30 \times 10 \mu\text{m}^3$ irradiated at a dose of 1 Gray (thick line) and 5 Grays (thin line) with a beam of C[77 MeV/n]. The mesh resolution is 1000 nm.

repartition of dose to deal with overlapping, the formulation of the Katz Model raises up many questions. Fig. 8 compares histograms of dose calculated for an irradiation of C[77 MeV/n] with 1 and 5 Grays. For these calculations, the mesh size was set to $1 \mu\text{m}$ to represent the geometry of the biological targets in the Katz Model. One can clearly observe that overlapping deeply modifies the histogram structures. For such a spatial extension of biological targets, overlapping cannot be neglected but instead dominates. Such an observation supports the idea of introducing an inter-track mode, but questions the expression of cell survival for *ion-kill* mode. A description of cell survival by a cross-section may be valid for very low fluences. Indeed, while overlapping remains low, the number of biological targets that are inactivated by intra-track process increases proportionally to the fluence. Surviving fraction therefore decreases exponentially with the dose. However for dose values of a few Grays, overlapping tends to be dominant and the probability for a target to receive energy from one impact only (intra-track process) decreases with the dose. Cell killing by *ion-kill* mode is therefore overestimated and Eq. (10) underestimates the fraction of cell survival to *ion-kill* mode.

The calculation of cell survival to *γ-kill* mode has also to be discussed through the estimation of dose which is attributed to *γ-kill* mode. According to Eq. (13), this *γ-kill* dose is fully determined by the fraction P , which represents the fraction of dose associated to *ion-kill* mode. From our analysis, it is clear that the fraction of dose associated to *ion-kill* mode should decrease with the dose: at very low doses, overlapping is insignificant and inactivation of targets issues from intra-track process. P is expected to be of the order of 100%. Instead, at a dose value of a few Grays, overlapping, and therefore inter-track process, dominates. However, according to Eq. (14), the fraction P is set independent of the delivered dose.

5. Conclusions

The Katz Model, and later on the Local Effect Model, proposed a scenario, based on track-structure, that explains the main features of cell survival to ion irradiation. By means of a restricted number

of free parameters, both these models predict, for cell surviving fraction, values relevant enough to be integrated into hadrontherapy treatment plans. Probably for the sake of practical reasons, these track-structure models disregarded stochastic effects. Both models represent the track-structure by a radial dose, which is an averaged quantity. However we have shown that stochastic effects cannot be neglected and that working with averaged quantities is questionable. Generally speaking, for huge fluctuations and for a non-linear function, the function average differs from the function of the average. In the LEM the non-uniformities of local dose are considered for ion irradiations but strangely washed-out for low-LET irradiations. Moreover we have shown that the shoulders predicted by the LEM indeed arise from artificial non-local effects. In Katz Model, although the definition of a cross-section for ion-induced cell killing is relevant, its application for dose values larger than 1 Gray is questionable because of the spatial extension of the biological targets. Moreover the fraction of dose attributed to *ion-kill* mode and *γ-kill* mode is strangely assumed to be dose independent. One instead may expect overlapping, and therefore inter-track processes, to increase with dose while intra-track processes should decrease. The story of track-structure model has not reached its end yet. A more fundamental knowledge including the stochastic nature of ionizing radiation is required. Finally, new simple model for RBE prediction should be built in such a way to be consistent with the observed statistical properties of dose deposition

Acknowledgements

This work has been supported by the INCa institute (Institut National Du Cancer) and CPER Rhône-Alpes.

References

- [1] M. Scholz, G. Kraft, Track structure and the calculation of biological effects of heavy charged particles, *Adv. Space. Res.* 18 (1/2) (1996) 5.
- [2] M. Scholz, A.M. Kellerer, W. Kraft-Weyrather, G. Kraft, Computation of cell survival in heavy ion beams for therapy the model and its approximation, *Radiat. Environ. Biophys.* 36 (1997) 59.
- [3] M. Beuve, G. Alphonse, M. Maalouf, A. Coliaux, P. Battiston-Montagne, P. Jalade, E. Balanzat, A. Demeyer, M. Bajard, C. Rodriguez-Lafrasse, Radiobiologic parameters and local effect model predictions for head-and-neck squamous cell carcinomas exposed to high linear energy transfer ions, *Int. J. Rad. Onc. Bio. Phys.* 71 (2) (2008) 635.
- [4] R. Katz, B. Ackerson, M. Homayoonfar, S.C. Sharma, Inactivation of cells by heavy ion bombardment, *Radiat. Res.* 47 (2) (1971) 402.
- [5] R. Katz, R. Zachariah, F.A. Cucinotta, C. Zhang, Survey of cellular radiosensitivity parameters, *Radiat. Res.* 140 (3) (1994) 356.
- [6] H. Nikjoo, P. O'Neill, D.T. Goodhead, M. Terrissol, Computational modelling of low-energy electron-induced DNA damage by early physical and chemical events, *Int. J. Radiat. Biol.* 71 (5) (1997) 467.
- [7] C. Champion, A. L'Hoir, M.F. Politis, A. Chetoui, B. Fayard, A. Touati, Monte-Carlo simulation of ion track structure in water: ionization clusters and biological effectiveness, *Nucl. Instr. and Meth. B* 146 (1) (1998) 533.
- [8] T. Elsasser, M. Scholz, Cluster effects within the local effect model, *Radiat. Res.* 167 (3) (2007) 319.
- [9] M. Scholz, G. Kraft, The physical and radiobiological basis of the local effect model: a response to the commentary by R. Katz, *Radiat. Res.* 161 (2004) 612.
- [10] B. Gervais, M. Beuve, G.H. Olivera, M.E. Galassi, Numerical simulation of multiple ionization and high LET effects in liquid water radiolysis, *Radiat. Phys. Chem.* 75 (2006) 493.
- [11] B. Gervais, M. Beuve, G.H. Olivera, M.E. Galassi, R.D. Rivarola, Production of HO_2 and O_2 by multiple ionization in water radiolysis by swift carbon ions, *Chem. Phys. Lett.* 410 (2005) 330.

B.2 Review on « Physics » for Radiobiology (sub. to NJP)

M. Beuve, J.-M. Moreau, C. Rodriguez-Lafrasse, **E. Testa**, submitted to New Journal of Physics

Biological systems: from water radiolysis to carbon ion radiotherapy

Michael Beuve¹, Jean-Michel Moreau², Claire Rodriguez³ and Etienne Testa¹

¹ IPNL, UMR 5822, Université de Lyon, Université Lyon 1, CNRS/IN2P3, 4 rue E. Fermi 69622 Villeurbanne cedex, France

² LIRIS, Université de Lyon, Université Lyon 1, France

³ LRCM, Université de Lyon, Université Lyon 1, France

E-mail: michael.beuve@univ-lyon1.fr

Abstract. Hadron therapy is an innovative cancer treatment method based on the acceleration of light ions at high energy. In addition to their interesting profile of dose deposition, which ensures accurate targeting of localized tumors, carbon ions offer biological properties that lead to an efficient treatment for radio- and chemo-resistant tumors and to provide a boost for tumors in hypoxia. This paper is a short review of the progress in theoretical, experimental, fundamental and applied research, aiming at understanding the origin of the biological benefits of light ions better. As a limit of such a vast and multidisciplinary domain, this review adopts the point of view of the physicists, leaning on results obtained in connection with CIMAP's IRRABAT platform.

1. Introduction

Interaction of fast ions with biological systems constitutes one aspect of the interdisciplinary researches performed with ion-beam facilities. This domain is as rich as it is complex since it encompasses several orders of magnitude in both space and time. The shortest space and time scale corresponds to atomic collisions, which may be as short as 10^{-18} s for the interaction of fast ions with individual atoms. At the opposite end of this domain, late effects – like cancer induction, chromosomal instability or organ dysfunctions – may appear or remain several years after irradiations. While irradiations may be limited to a very localized region, the whole behavior of an organ may be affected, possibly leading to human death, in particular when the irradiation dose and spatial extension are high. Between these two extreme scales, stands a great number of mechanisms, including for instance: the transport of the primary ejected electrons, the relaxation of the ionized and excited molecules, which may lead to direct damage in biological targets and to radical species and associated biochemical reactions. These early physical and chemical stages are followed by numerous and complex cell responses, such as the triggering of mechanisms to check DNA, to repair its damage, to manage the oxidative stress or to induce cell death. The numerous biological endpoints that have been studied reveal the complexity and the diversity of this biological response. These endpoints may involve particular structures of cells at the molecular scale (tracking of protein activities, damage in DNA, protein or lipid) or at the sub-cellular scale (chromosomes, nucleus, membranes, mitochondria...) and may concern cell organization (3D cell culture, tissues, organs, body). The domain of low doses

(\ll Gy) and low dose rates (e.g. lower than cGy/hour) is mainly explored in order to estimate the risks of ionizing radiations for health, while the domain of the so-called high doses ($>$ Gy) and high-dose rates (Gy/minute), is often addressed in the context of cancer treatment by external radiotherapy. The title of the present paper therefore refers to an extremely large topic, actually too vast to be summarized in one paper. Our contribution aims at providing, as illustrations of this promising research field, some key examples of scientific progress, mainly leaning on results obtained in connection with CIMAP's IRRABAT platform. or made within an IPNL-GANIL collaboration, focusing in particular on the effects of high Linear Energy transfer (LET) in the context of research for hadrontherapy with light ions. Moreover, this contribution is presented with a physicist's point of view in mind.

2. Hadrontherapy with carbon ions

2.1. *A brief history of hadrontherapy*

The history of hadrontherapy goes back to the beginning of radiotherapy, and therefore, to the discovery of X-rays by Wilhem Conrad Röntgen in 1895. It may sound quite amazing today that, just one year after this discovery, a first clinical trial of treatment by X-rays was attempted in France (Lyon) by Victor Despeignes. At the opposite, many more years separated the invention of the cyclotron, by Ernest Lawrence in 1930, and the proposition in 1946 by Robert Wilson [Wilson et al., 1946] to treat patients with fast ions. The idea was later applied in the 1950's with proton beam at the Lawrence Berkeley Laboratory (LBL) and followed by other experiments e.g. in 1957 at the University of Uppsala, in 1961 at the MGH (Massachusetts General Hospital)). These led to a first hospital-based proton facility at the Loma Linda University Medical Center. The first treatment trials with fast heavy ions were undertaken at Berkeley in the 1970's, but the first clinical center dedicated to cancer treatment with carbon ions was built at Chiba, Japan, (HIMAC Center [NIRS]) in 1994. Presently, eight centers for carbon therapy have been built in countries like Japan (1994 Chiba (HIMAC) - 2001 Hyogo (HIBMC) - 2010 Gunma University (GHMC)), Germany (1997 Pilot project in Darmstadt (GSI) - 2009 Heidelberg (HIT) - Marburg (CPT)), Italy (2013 Pavia (CNAO)), Austria (2013 MedAustron (first patient in 2015)), China (Langzhou (IMP)). Eleven new centers are in project.

2.2. *Physical properties of carbon beams*

As for protons, the so-called inverted dose-depth profile with the maximum dose deposition at the end of the ion path (Bragg peak), is a key feature of carbon ions. With respect to proton beam, the lateral straggling is even lower, offering more accuracy. While the nuclear fragmentation of carbon ions leads to a larger dose beyond the position of the Bragg peak in comparison to protons, this dose is drastically lower than that deposited by the high-energy photons used in radiotherapy. Moreover, fragmentation offers many opportunities to control the irradiation of patients, on-line or off-line: it is probable that the detection of prompt γ -rays [Min et al., 2006, Testa et al., 2008], secondary protons [Henriquet et al., 2012, Gwosch et al., 2013] or the 511 keV γ -rays produced by positron emitters should increase the safety of treatments [Parodi et al., 2008] in the future.

2.3. *Biological interest of carbon ions*

However, the major interest of carbon ions resides in the specific biological effect induced by carbon ions with respect to protons or any form of conventional radiotherapy. This effect is twofold and characterized by two indicators, the *Relative Biological Efficiency* (RBE) and the *Oxygen Enhancement Ratio* (OER). These coefficients will be described in the next sections, focusing in particular on the cell survival endpoint, since this quantity is strongly related to the local control of tumors. The dose dependency of radiation-induced biological effects is a complex phenomenon. At low dose, some effects, like hypersensitivity and enhanced radioresistance,

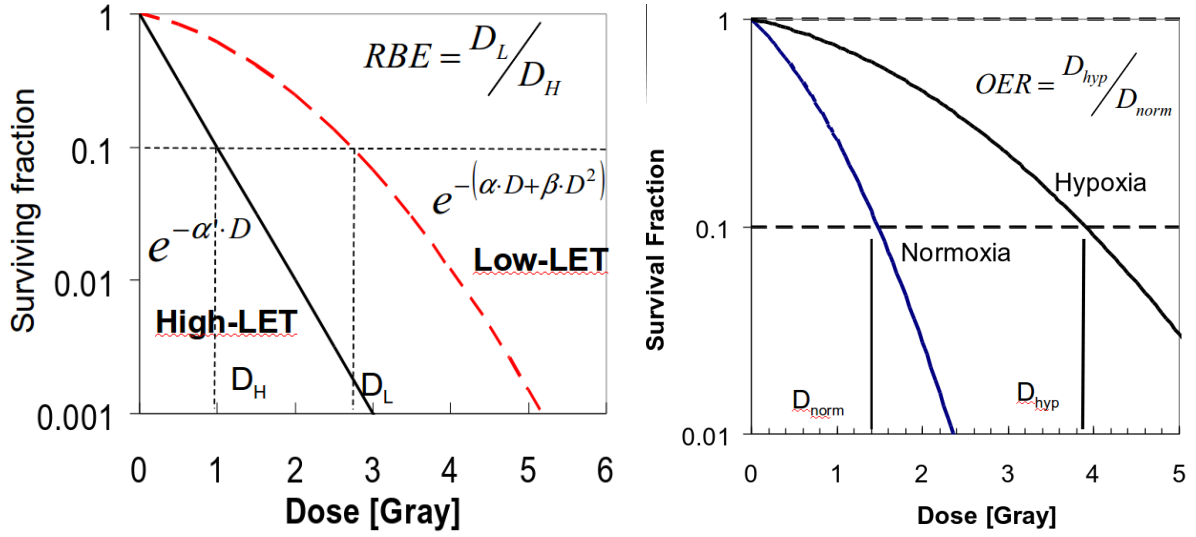


Figure 1. Illustration of cell survival curves. (Left) Effect of LET and definition of RBE; (Right) Effect of oxygenation and definition of OER.

have been observed and are still not clearly understood. When plotted in logarithmic scale, cell survival at therapeutic doses shows linear dependency and a shoulder (Fig. 1). Practically, these curves for cell survival may be described by a linear quadratic model according to the following equation:

$$S(D) = \exp(-\alpha D + \beta D^2) \quad (1)$$

where α and β are parameters, which are fitted using experimental data.

Compared to high-energy photons, high-LET ions have a twofold impact: firstly, cell killing may be more efficient, leading to larger values for α ; secondly, β may vanish, leading to the disappearance of the shoulder on the curves. The *Relative Biological Effect* (RBE) is defined to help qualify the efficiency of a particular ionizing radiation in comparison to a reference one, typically high-energy photons: it corresponds to the ratio of the dose required with the reference radiation over the dose required with the studied irradiating particle, to induce a given endpoint. This coefficient is a quite complex function of many parameters, some biological (like the biological endpoint itself, the cell line and its environment), some physical. The latter are for instance the dose and the dose-rate, which, in the context of therapy, refer to the duration of each treatment session and the number of sessions (fraction) that are necessary to deliver the whole dose prescription. The dose-rate effects imply the dynamical response of cells to irradiations (e.g. DNA repair), and tissue recovery. The dependency of RBE with respect to the type of ionizing particle cannot be reduced to the LET. A particle may induce less cell killing than another with lower LET (see for instance the results of our experiments at the GANIL/Irrabat facility [Beuve et al., 2008]). Hence, the type of particle must be specified. For a fixed type of ions, the dependency of RBE with LET is typically the following: at low LET values, the RBE is close to unity, then it increases to a maximum and then decreases down to zero. This latter decrease is referred to as the “over-killing effect”. Considering all types of ions, the maximal value of RBE is the highest with protons. However, this value corresponds to low-energy protons (of the order of 1 MeV), i.e. ions for which the range is too low to kill more than one cell. In therapy, the number of ions is quite low compared to the number of cells to kill. Therefore the

RBE must be high for ions fast enough to reach many cells in the tumor volume, but low in the healthy tissues. Carbon ions appear to be an interesting compromise. As an illustration, let us consider a volume of 120 cm^3 made of spherical cells each with radius $10\text{ }\mu\text{m}$. The number of cells is therefore 6^{10} . An irradiation of this volume using carbon ions with 1 Gray requires an average of 7^8 incident carbon ions [Krämer et al., 2000]. If this irradiation induces death in 50% of the cells present in this volume, this means that each carbon ion kills an average number of 50 cells. Even in the extreme scenario where one ion impact alone is sufficient to kill a cell, within this configuration, such “efficient” ions should range 1 *mm*, corresponding to the 18 MeV/n carbon-ion range in water. This rough estimation shows that the local control of tumors cannot be attributed to the highest-LET carbon ions, but relies on a compromise between a high value of RBE and the capacity for ions to cross many cells. It also explains why the average RBE in tumors irradiated with protons is close to 1, despite the large RBE value for MeV protons.

The Oxygen Enhancement Ratio (OER) refers to the oxygen effect. When irradiating cells at various levels of oxygenation, it has been observed that radiosensitivity increases with oxygenation up to a saturation for a partial pressure of oxygen lower than normoxia (normal oxygenation of tissue). In the same way as for RBE, the OER coefficient is defined for a given level of biological endpoint as the ratio of the dose required in hypoxia over the dose required with the tested level of oxygenation to induce this particular level of endpoint. The level of oxygenation in the cells of some tumors may be much lower than the one observed in normal conditions. The tumors in hypoxia become radioresistant thereafter. Such tumors are potentially indications for a boost with carbon ions, since the oxygen effect has been observed to decrease when the LET increases. In particular, close to the Bragg peak, the OER is as low as one.

3. Origin of RBE larger than 1

The origin of the biological efficiency of ions is still an open question. Somewhat arbitrarily, the basic scenarios have been divided into three classes.

3.1. Geometrical interpretation and microdosimetry

Historically, the first class refers to microdosimetry models and may be explained using the structure of ion-tracks. In the original framework of these models, the lethal lesions are induced by the interaction of sub-lethal lesions, with a typical distance of interaction in the order of one micrometer. As represented in Fig. 2(A), the particularity of ion tracks leads to a spatial correlation in the distribution of sub-lethal events. In particular, when the ion LET increases, the distance between sub-lethal lesions decreases and therefore the probability for the occurrence of lethal lesions increases. In practice, the predictions are based on microdosimetry calculations. Presently, the most refined version of microdosimetry models, the Microdosimetry Kinetic Model (MKM) [Hawkins, 2003], is used for clinical treatment in Japan, and several research teams are extending the validity of MKM to carbon therapy [Inaniwa et al., 2010, Inaniwa et al., 2013]. The targets that are considered in microdosimetry are not clearly defined. The creation of sub-lethal lesions by damaging DNA is nonetheless mentioned. Considering the typical distance of efficient sub-lethal interactions, those implied in such models could involve fragments of DNA or even chromosomes. Two arguments at least support microdosimetry models. First, it has been shown that high-LET ions could induce complex chromosomal rearrangements [Testard I, 1985]. Second, calculations based on Monte Carlo simulations [Friedland et al., 2011] have shown that high-LET ions generate smaller DNA fragments than low-LET ones do.

3.2. Local dose deposition and track-structure models

In this class of models, the high capacity of ions to deposit very high local dose is at the origin of their biological efficiency. Using the concept of radial dose to estimate the local dose is a common feature in models of this class. Historically, this idea was supported by Katz *et al.* in

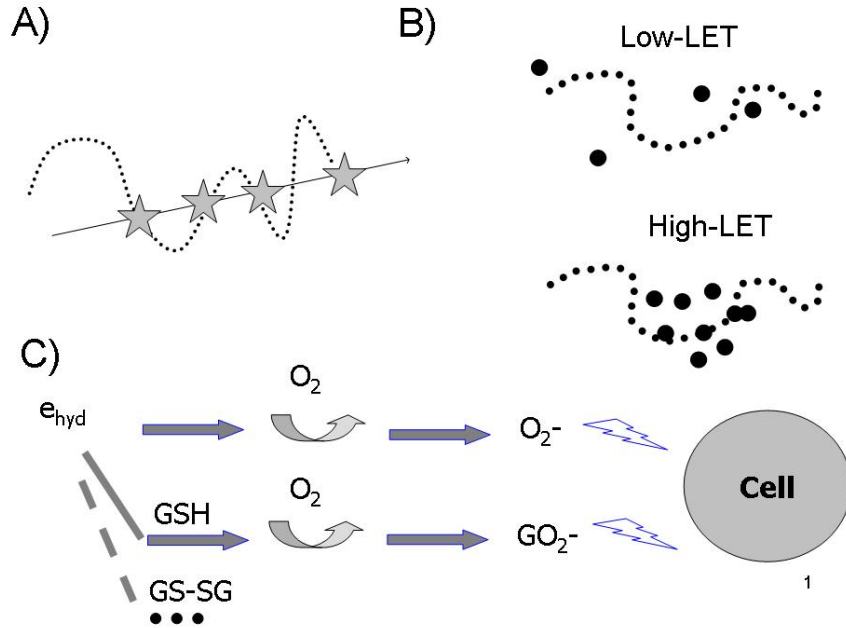


Figure 2. Illustration of the mechanisms based on (A) the spatial correlation of sub-lethal lesions (stars) in DNA (dotted line); (B) concentrations of radiation events (full circles) around DNA; (C) direct or indirect interactions of hydrated electrons (or hydrogen radicals) with dioxygen molecules producing chemical species that are toxic for cells (illustrations of Eq. 3a and 3b).

proposing the γ -kill and ion-kill model [Katz et al., 1971]. The Local Effect Model (LEM) was then proposed by Scholz *et al.* [Scholz et al., 1997]. In Katz's model, the target size is clearly defined to be of the order of the micrometer. In the LEM, the lethal events are considered as point-like, referring nevertheless to complex DNA damages (see Fig. 2(B)). Both models are capable of predicting the main tendency of RBE with an acceptable accuracy. Both can also predict hook structures in the curves of inactivation cross section plotted as a function of ion LET. However, as pointed by Beuve *et al.* [Beuve et al., 2009], the use of the radial dose concept in radiobiology has strong limitations regarding the stochastic nature of radiations, in particular for small targets. This raises questions in particular on the basic concepts of the LEM, as the target size is extremely small [Beuve, 2009]. This conceptual problem led us to propose a new framework referred to as the Nanox model.

3.3. Core ionization

Alternatively, Chetioui *et al.* [Chetioui-A et al., 1994] pointed out a correlation between the cross-section for cell inactivation and the cross-section for core ionization when plotted as a function of LET (see Fig. 3). In particular, both show a section of increase with LET, followed by the hook structure. This idea was supported by an estimation of the efficiency for these core ionizations to induce lethal events, from a comparison of the cell killing induced by soft X-rays with photon energy below and above the binding energy of core electrons [Touati-A et al., 2002]. This efficiency, defined as the ratio of lethal-event number to the core ionization number, was estimated to 3-4 % [Boissière et al., 2007]. Injecting this estimation into a Monte Carlo simulation led the authors to conclude that core ionization would represent 75 % of the lethal

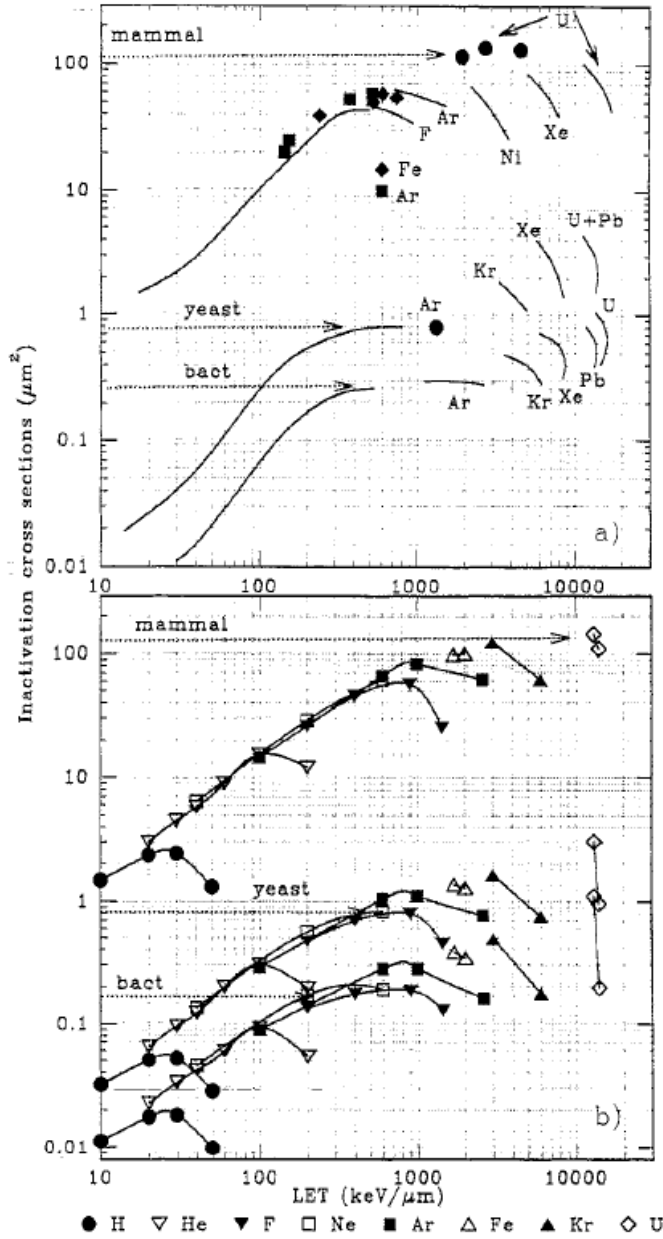


Figure 3. a) Experimental cross section for cell inactivation by heavy ions of various LET: mammal cells, yeast, bacillus subtilis; arrows indicate the geometrical cross section of the cell nucleus or of the DNA concentration. b) Calculated cross sections for the induction of at least one efficient K-vacancy in cell nucleus (from [Touati et al., 1997]).

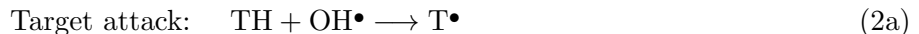
events produced by high-energy photons.

At this stage, this framework known as the model K, was not designed to allow cell survival prediction, but instead to allow discussions about the dominant mechanisms. Still, we propose to discuss about the application of the model K for hadrontherapy. Doing this raises at least two difficulties. The first one lies in the dose dependency of the lethal-event. Core ionization events are definitely localized events (atomic scale). These events, designated as lethal events in the model K, are therefore local lethal events. For such a class of events, it is possible to show that cell survival is a purely decreasing exponential (see for instance [Beuve, 2009]). On the other hand, the measurements of cell survival show at least a linear quadratic dependency (as shown by the presence of a shoulder). This indicates that, in the framework of the model K, the efficiency ϵ to induce lethal events cannot be constant but should be a dose-dependent function $\epsilon(D)$. A second difficulty appears when comparing the efficiency of fast protons and carbon ions

to induce lethal events and core ionizations. At a high but “fixed” ion velocity, both the LET and the core-ionization cross-section scale with the square of ion charge. Therefore, at a given fluence, the number of core ionizations on the one hand and the dose, on the other hand, also scale with the ion charge square. Thus, the number of core ionizations per unit of dose is the same for protons and carbon ions. In the context of the model K, one expects the number of lethal events per unit of dose to be similar for protons and carbon ions (with equal velocities). However, the experimental value of this ratio, which corresponds to the α parameter in the linear quadratic model of cell survival, may differ by a factor as high as 5 or more when comparing these two ion species. This indicates either that core ionization is not the main source of lethal events alone, or that the efficiency defined in the model K is likely to be a complex function of the dose, the LET and the type of ions. Knowledge of this function would be necessary to apply the model K to hadrontherapy. When comparing the model K prediction to the effective cross-section based on the slope of cell survival at high doses (and not at low doses), the discrepancy is reduced to a factor 2. This remaining factor is interpreted by the authors of model K in two ways. Firstly, by the multi-ionisation implying several core levels, which increase with the charge of incident ions and would induce more severe damage in DNA. Secondly, by events, referred to *K events*, that combine the high density of ionizations generated by the ions and the core ionizations, including Auger electrons.

4. Origins of the OER reduction

The reduction of OER to 1 at high LET is all the more under question since the origin of the radiosensitive effect of oxygen is still unknown. One scenario is based on the capacity of oxygen molecules to fix damage before their restoration by an antioxidant. The following reaction scheme illustrates this scenario with hydroxyl radical attack ($\text{OH}\bullet$) and glutathione antioxidant (GSH):



In hypoxia, the fixation of damage would be inefficient and the damage capacity of radiation less important. As initially suggested by Neary [Neary, 1965], ions could produce oxygen molecules in their tracks, thus compensating the lack of oxygen in hypoxia. This production of oxygen has been observed and simulated [Sauer et al., 1978, Burns et al., 1981, Baverstock and Burns, 1981, Baldacchino et al., 1998, Gervais et al., 2005, Gervais et al., 2006]. It is initiated by the multi-ionization of water molecules [Gervais et al., 2006] and the reaction of the oxygen atoms issued with the chemical radicals of the track. However, as illustrated on Fig. 4, the production of oxygen in the track seems very low compared to the concentration of oxygen at which the oxygen effect saturates. This saturation appears at a partial oxygen pressure ranging from 3 up to 30 mmHg, while the normal partial oxygen pressure (normoxia) is 160 mmHg.

Alternatively, the production of superoxide anion ($\text{O}_2^{\bullet-}$ and its proton form $\text{HO}_2\bullet$) is suspected to be implied in the origin of the oxygen effect. This superoxide anion is produced by the following reactions:

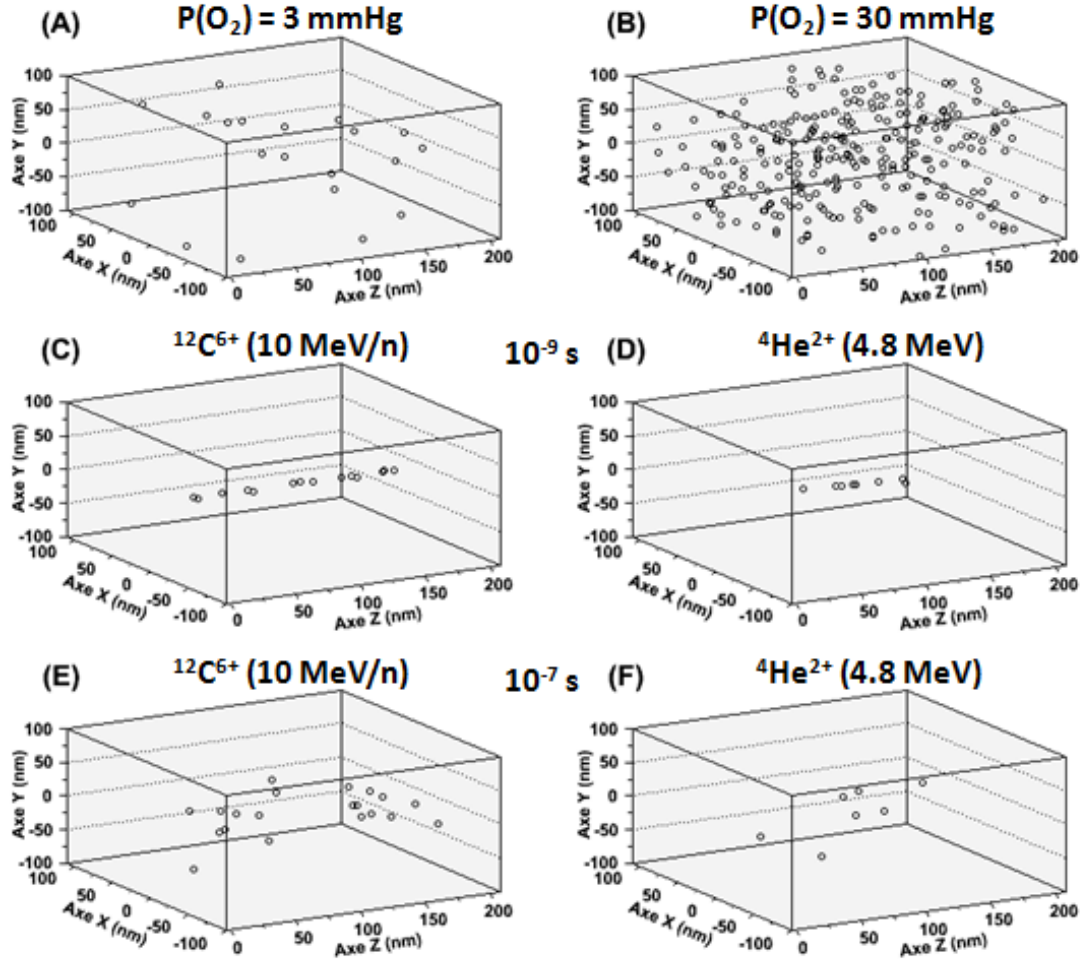
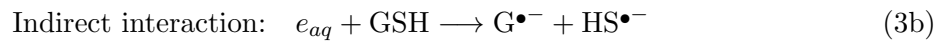
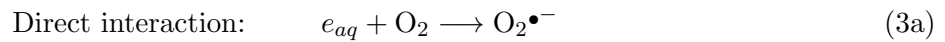


Figure 4. Spatial distributions of oxygen molecules dissolved in water at a partial pressure of 3 mmHg (A) and 30 mmHg (B) or produced in the track of C[10 MeV/n] (LET=168 keV/ μ m) and He[1.2 MeV/n] (LET=94 keV/ μ m) at 10^{-9} s (C and D) and 10^{-7} s (E and F) after ion impact [Coliaux, 2009]. 3 mmHg and 30 mmHg correspond to the range of partial pressures at which OER begins to saturate for various cell lines.



This scenario is supported by chemical arguments based on the Fenton reaction and by biological evidence [Aikens and Dix, 1991, Goldstein and Czapski, 1995, Grey, 2002, Mikkelsen and Wardman, 2003, Delattre et al., 2005], in particular in relation with superoxide dismutase enzymes. Moreover, simulations of radical production by irradiation of water with various oxygen concentration have shown a correlation between the oxygen effect and the production of $\text{HO}_2^{\bullet} + \text{O}_2^{\bullet-}$ when varying LET, particle type and oxygen concentration [Coliaux et al., 2011]. However, considering the high probability for hydrated electrons (e_{aq})

and hydrogen radicals (which are at the origin of the production of $\text{HO}_2^\bullet + \text{O}_2^{\bullet-}$) to be scavenged before reacting with oxygen, Colliaux *et al.* suggested a more general scenario: although hydrated electrons (e_{aq}) and hydrogen radicals may have a low capacity of damage, by reacting either directly Eq. 3a) or through intermediate molecules, as for instance glutathione Eq. 3b), these two radicals may lead to the production of secondary chemical species that could be toxic for cells either by damaging some structures or by impacting some cell signaling (see Fig. 2(C)).

5. DNA target

DNA is often considered as a crucial target in the mechanisms driving both the biological efficiency of light ions and the reduction of the oxygen effect. Although many other targets (and non-targeted events) should be considered, DNA molecule is at least to be considered for such biological endpoints as mutation induction, chromosomal aberrations or instability and, to some extent, cell death. The detailed study of damage formation in DNA in cell appears quite complex both in *in vivo* and *in vitro* conditions. Alternatively, quantifying the damage generated by interactions of fast ions with biological elementary molecules, like sugar or DNA bases, in gas phase, appears quite simpler and more direct. However, such measurements may not provide enough information in the field of radiobiology. For instance, the effect of confinement induced by the molecule environment (mainly water in cells) may strongly modify the relaxation channels of the excited and ionized molecules: ionized molecules may fragment in gas phase while they may find other modes of relaxation in liquid phase. Moreover, in a water environment, most of the damage in molecules is generated by the free radicals produced by water radiolysis. This mechanism, referred to as indirect action, cannot be ignored. Another limitation to the knowledge that these experimental systems may provide to the radiobiology domain is related to the geometry of these elementary molecules. Spothheim-Maurizot *et al.* [Spothheim-Maurizot et al., 1995, Begusova et al., 2001] have shown that the geometrical structures of DNA molecules influence the signature of damage, due to the accessibility of free radicals to the sites of DNA. The sequence of nucleotides, but also the different levels of DNA compaction, should be considered when characterizing damage in DNA. Nevertheless, the quantification of the mechanisms induced by the interaction of ions with molecules in gas phase may provide data to challenge complex models of the early interaction stage, like the quantum *ab initio* description of collision and molecule relaxations.

As an alternative target to elementary molecules in gas phase, DNA plasmids in water constitute a step toward DNA in cells. With such systems, E. Sage *et al.* have demonstrated the capacity of high-LET ions to create complex damages. Known as clustered DNA lesions or locally multiply damaged sites (LMDS), these are defined as two or more damages in the DNA molecule within 1-2 helical turns [Sage and Harrison, 2011]. Among them, the dirty double-strand break (DSB) [O'Neill and Wardman, 2009], defined as a combination of a double-strand break close to a single base lesion, appears difficult to be handled by cells. All these complex damages increase the risk for mutation induction and cell death triggering.

Studies with plasmids have also shown that other elements played a role in the mechanisms of damage formation. The protection by antioxidants, that are able to scavenge the radiation-induced radicals before their interaction with DNA, reduces the number of damage [Milligan et al., 2000, Fulford et al., 2001, Hada M, 2006]. The enzymatic activity modifies the yield and the signature of DNA damage, by repairing some lesions but also by inducing others. Urushiba *et al.* [Urushibara et al., 2008] have studied DNA damage induction by irradiating plasmids in solutions containing two types of enzymes (the endonuclease III (Nth), a base excision repair enzymes, and the formamidpyrimidine DNA glycosylase) at various concentrations. They showed that enzymatic activity could modify the yield of damage. They also confirmed the quite robust tendency that increasing LET decreases the yield of single-strand breaks (SSB) but increases the yield of DSB. These examples indicate that studies of DNA damage formation in

cells are necessary to include all the mechanisms triggered in actual biological systems, a far from simple task in practice (see for instance [Gault et al., 2007]).

A question addressed in many papers concerns the relative contribution of direct and indirect actions to DNA damage formation. Often quoted, the pioneering work by Roots *et al.* [Roots et al., 1985] states that indirect actions dominate at low LET, while direct actions dominate at high LET. This work uses strong concentrations of hydroxyl radicals in scavenger (DMSO) and assumes that these concentrations are as high in the nucleus. Besides the fact that this methodology is questionable, we stress that Ito *et al.* have shown with the same protocol that indirect actions dominate for LET as high as $440\text{keV}/\mu\text{m}$ [Ito et al., 2006]. In studying the signature of base damage, J-L Ravanat *et al.* [Douki et al., 2006] have shown that the indirect damage of DNA bases is also dominant at high LET. By modulating the concentration of glutathione in tumor cells, a major antioxidant in cell nucleus, Hanot *et al.* [Hanot et al., 2012] have shown that a depletion of glutathione induce more cell killing and more residual DSB. Considering the high capacity of this antioxidant to scavenge free radicals, these observations are in favor of an important contribution of indirect actions for high-LET ions as well. Finally, the question on the relative contribution of direct and indirect actions still is opened and requires more experimental evidence.

6. Conclusion

Interaction of ions with biological systems is an active domain of research with an important impact on society, like the research for a better estimation of ionizing-radiation risks for health, or the improvement of cancer treatments by carbon ion therapy, an innovative therapy that benefits from the particular physical and biological properties of fast carbon ions. This latter opportunity was born from the results obtained through many years of research activities, combining modeling and experiments (performed with high-energy accelerator facilities, like GANIL) and many disciplines and actors, including physicists, chemists, biologists and physicians. Despite the numerous results, many fundamental or more clinically-oriented questions require clarification. As an illustration of this scientific and societal requirement, the national Infrastructure “France Hadron” aims at coordinating researches related to hadrontherapy and facilitating access to ion beams. This initiative will contribute to the increase of knowledge in such a complex but interesting field, which involves the interaction of high-energy ions with matter.

Acknowledgments

7. Acknowledgments

Several results presented in the present paper have been supported by the Rhne-Alpes Program for Research in Hadrontherapy (PRRH) and the GDR MI2B, and/or, have been performed within the framework of the LABEX PRIMES (ANR-11-LABX-0063).

References

- [Aikens and Dix, 1991] Aikens, J. and Dix, T. A. (1991). Perhydroxyl radical (HOO^\bullet) initiated lipid peroxidation : the role of fatty acid hydroperoxides. *J. Biol. Chem.*, 23:15091–15098.
- [Baldacchino et al., 1998] Baldacchino, G., , Bouffard, S., , Balanzat, E., , Gards-Albert, M., Abedinzadeh, Z., Jore, D., Deycard, S., and Hickel, B. (1998). Direct time-resolved measurement of radical species formed in water by heavy ions irradiation. *Nucl. Instr. Meth. Phys. Res. B*, 146:528–532.
- [Baverstock and Burns, 1981] Baverstock, K. F. and Burns, W. G. (1981). Oxygen as a product of water radiolysis in high-LET tracks. II. radiobiological implications. *Radiat. Res.*, 86:20–33.
- [Begusova et al., 2001] Begusova, M., Spothheim-Maurizot, M., Sy, D., Michalik, V., and Charlier, M. (2001). Radack, a stochastic simulation of hydroxyl radical attack to dna. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 19(1):141–158.
- [Beuve, 2009] Beuve, M. (2009). Formalization and theoretical analysis of the local effect model. *Radiation research*, 172(3):394–402.

- [Beuve et al., 2008] Beuve, M., Alphonse, G., Maalouf, M., Coliaux, A., Battiston-Montagne, P., Jalade, P., Balanzat, E., A., Bajard, M., and Rodriguez-Lafrasse, C. (2008). Radiobiologic parameters and local effect model predictions for head-and-neck squamous cell carcinomas exposed to high linear energy transfer ions. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 71(2):635–642.
- [Beuve et al., 2009] Beuve, M., Coliaux, A., Dabli, D., Dauvergne, D., Gervais, B., Montarou, G., and Testa, E. (2009). Statistical effects of dose deposition in track-structure modelling of radiobiology efficiency. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 267(6):983–988.
- [Boissière et al., 2007] Boissière, A., Champion, C., Touati, A., Hervé du Penhoat, M.-A., Sabatier, L., Chatterjee, A., and Chetioui, A. (2007). Dna core ionization and cell inactivation. *Radiation research*, 167(4):493–500.
- [Burns et al., 1981] Burns, W. G., May, R., and Baverstock, K. F. (1981). Oxygen as a product of water radiolysis in high-LET tracks. I. The origin of the hydroperoxy radical in water radiolysis. *Radiat. Res.*, 86:1–19.
- [Chetioui-A et al., 1994] Chetioui-A, Despiney-I, Guiraud-L, Adoui-L, Sabatier-L, and Dutrillaux-B (1994). Possible role of inner-shell ionization phenomena in cell inactivation by heavy ions. *International-Journal-of-Radiation-Biology*, 65(5):511–22.
- [Coliaux, 2009] Coliaux, A. (2009). Implication de l’oxygène et des antioxydants dans le processus de radiolyse de l’eau induite par l’irradiation aux ions de haute nergie : simulations numériques pour la radiobiologie. *Thèse de Doctorat en physique*.
- [Coliaux et al., 2011] Coliaux, A., Gervais, B., Rodriguez-Lafrasse, C., and Beuve, M. (2011). O₂ and glutathione effects on water radiolysis: a simulation study. *Journal of Physics: Conference Series*, 261(1):012007.
- [Delattre et al., 2005] Delattre, J., Beaudaux, J. L., and Bonnefont-Rousselot, D. (2005). *Radicaux libres et stress oxydant. Aspects biologiques et pathologiques*. Éditions Lavoisier, Paris.
- [Douki et al., 2006] Douki, T., Ravanat, J.-L., Pouget, J.-P., Testard, I., and Cadet, J. (2006). Minor contribution of direct ionization to dna base damage induced by heavy ions. *International journal of radiation biology*, 82(2):119–127.
- [Friedland et al., 2011] Friedland, W., Dingfelder, M., Kundrát, P., and Jacob, P. (2011). Track structures, dna targets and radiation effects in the biophysical monte carlo simulation code partrac. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 711(1):28–40.
- [Fulford et al., 2001] Fulford, J., Nikjoo, H., Goodhead, D. T., and O’Neill, P. (2001). Yields of SSB and DSB induced in DNA by al(k) ultrasoft x-rays and alpha-particles: comparison of experimental and simulated yields. *International journal of radiation biology*, 77(10):1053–1066. PMID: 11682010.
- [Gault et al., 2007] Gault, N., Rigaud, O., Poncy, J.-L., and Lefaix, J.-L. (2007). Biochemical alterations in human cells irradiated with α particles delivered by macro-or microbeams. *Radiation research*, 167(5):551–562.
- [Gervais et al., 2006] Gervais, B., Beuve, M., Olivera, G. H., and Galassi, M. E. (2006). Numerical simulation of multiple ionization and high LET effects in liquid water radiolysis. *Radiat. Phys. Chem.*, 75:493–513.
- [Gervais et al., 2005] Gervais, B., Beuve, M., Olivera, G. H., Galassi, M. E., and Rivarola, R. D. (2005). Production of HO₂ and O₂ by multiple ionization in water radiolysis by swift carbon ions. *Chem. Phys. Lett.*, 410:330–334.
- [Goldstein and Czapski, 1995] Goldstein, A. and Czapski, G. (1995). The reaction of NO[•] with O₂^{•-} and HO₂[•] : a pulse radiolysis study. *Free Radic. Biol. Med.*, 19:505–510.
- [Grey, 2002] Grey, A. D. N. J. D. (2002). HO₂[•]: the forgotten radical. *DNA Cell. Biol.*, 21(4):251–257.
- [Gwosch et al., 2013] Gwosch, K., Hartmann, B., Jakubek, J., Granja, C., Soukup, P., Jäkel, O., and Martišková, M. (2013). Non-invasive monitoring of therapeutic carbon ion beams in a homogeneous phantom by tracking of secondary ions. *Physics in Medicine and Biology*, 58(11):3755.
- [Hada M, 2006] Hada M, S. B. M. (2006). Spectrum of complex dna damages depends on the incident radiation. *Radiation Research*, 165:223–230.
- [Hanot et al., 2012] Hanot, M., Boivin, A., Malésys, C., Beuve, M., Coliaux, A., Foray, N., Douki, T., Ardail, D., and Rodriguez-Lafrasse, C. (2012). Glutathione depletion and carbon ion radiation potentiate clustered dna lesions, cell death and prevent chromosomal changes in cancer cells progeny. *PloS one*, 7(11):e44367.
- [Hawkins, 2003] Hawkins, R. B. (2003). A microdosimetric-kinetic model for the effect of non-poisson distribution of lethal lesions on the variation of rbe with let. *Radiation research*, 160(1):61–69.
- [Henriquet et al., 2012] Henriquet, P., Testa, E., Chevallier, M., Dauvergne, D., Dedes, G., Freud, N., Krimmer, J., Létang, J. M., Ray, C., Richard, M.-H., and Sauli, F. (2012). Interaction vertex imaging (IVI) for carbon ion therapy monitoring: a feasibility study. *Physics in Medicine and Biology*, 57(14):4655–4669.
- [Inaniwa et al., 2010] Inaniwa, T., Furukawa, T., Kase, Y., Matsufuji, N., Toshito, T., Matsumoto, Y., Furusawa, Y., and Noda, K. (2010). Treatment planning for a scanned carbon beam with a modified microdosimetric

- kinetic model. *Physics in medicine and biology*, 55(22):6721.
- [Inaniwa et al., 2013] Inaniwa, T., Suzuki, M., Furukawa, T., Kase, Y., Kanematsu, N., Shirai, T., and Hawkins, R. B. (2013). Effects of dose-delivery time structure on biological effectiveness for therapeutic carbon-ion beams evaluated with microdosimetric kinetic model. *Radiation research*, 180(1):44–59.
- [Ito et al., 2006] Ito, A., Nakano, H., Kusano, Y., Hirayama, R., Furusawa, Y., Murayama, C., Mori, T., Katsumura, Y., and Shinohara, K. (2006). Contribution of indirect action to radiation-induced mammalian cell inactivation: dependence on photon energy and heavy-ion LET. *Radiat. Res.*, 165(6):703–712.
- [Katz et al., 1971] Katz, R., Ackerson, B., Homayoonfar, M., and Sharma, S. C. (1971). Inactivation of cells by heavy ion bombardment. *Radiation Research*, 47(2):402–425.
- [Krämer et al., 2000] Krämer, M., Jäkel, O., Haberer, T., Kraft, G., Schardt, D., and Weber, U. (2000). Treatment planning for heavy-ion radiotherapy: physical beam model and dose optimization. *Physics in medicine and biology*, 45(11):3299.
- [Mikkelsen and Wardman, 2003] Mikkelsen, R. B. and Wardman, P. (2003). Biological chemistry of reactive oxygen and nitrogen and radiation-induced signal transduction mechanisms. *Oncogene*, 22:5734–5754.
- [Milligan et al., 2000] Milligan, J. R., Aguilera, J. A., Nguyen, T. T., Paglinawan, R. A., and Ward, J. F. (2000). DNA strand-break yields after post-irradiation incubation with base excision repair endonucleases implicate hydroxyl radical pairs in double-strand break formation. *International journal of radiation biology*, 76(11):1475–1483. PMID: 11098850.
- [Min et al., 2006] Min, C.-H., Kim, C. H., Youn, M.-Y., and Kim, J.-W. (2006). Prompt gamma measurements for locating the dose falloff region in the proton therapy. *Applied Physics Letters*, 89(18):183517–183517–3.
- [Neary, 1965] Neary, J. G. (1965). Chromosome aberrations and theory of RBE. I. General considerations. *Int. J. Radiat. Biol.*, 9:477–502.
- [O'Neill and Wardman, 2009] O'Neill, P. and Wardman, P. (2009). Radiation chemistry comes before radiation biology. *International journal of radiation biology*, 85(1):9–25.
- [Parodi et al., 2008] Parodi, K., Bortfeld, T., and Haberer, T. (2008). Comparison between in-beam and offline positron emission tomography imaging of proton and carbon ion therapeutic irradiation at synchrotron- and cyclotron-based facilities. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics*, 71(3):945–956.
- [Roots et al., 1985] Roots, R., Chatterjee, A., Chang, P., Lommel, L., and Blakely, E. A. (1985). Characterization of hydroxyl radical-induced damage after sparsely and densely ionizing irradiation. *Int. J. Radiat. Biol.*, 47(2):157–166.
- [Sage and Harrison, 2011] Sage, E. and Harrison, L. (2011). Clustered dna lesion repair in eukaryotes: Relevance to mutagenesis and cell survival. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 711(1-2):123 – 133. From chemistry of DNA damage to repair and biological significance. Comprehending the future.
- [Sauer et al., 1978] Sauer, M. C., Schmidt, K. H., Jonah, C. D., Naleway, C. A., and Hart, E. J. (1978). High-LET pulse radiolysis: O_2^- and oxygen production in tracks. *Radiat. Res.*, 75:519–528.
- [Scholz et al., 1997] Scholz, M., Kellerer, A., Kraft-Weyrather, W., and Kraft, G. (1997). Computation of cell survival in heavy ion beams for therapy the model and its approximation. *Radiat. Environ. Biophys.*, 36:59–66.
- [Spotheim-Maurizot et al., 1995] Spotheim-Maurizot, M., Ruiz, S., Sabattier, R., and Charlier, M. (1995). Radioprotection of dna by polyamines. *International Journal of Radiation Biology*, 68(5):571–577.
- [Testa et al., 2008] Testa, E., Bajard, M., Chevallier, M., Dauvergne, D., Le Foulher, F., Freud, N., Létang, J.-M., Poizat, J.-C., Ray, C., and Testa, M. (2008). Monitoring the bragg peak location of 73 MeV/u carbon ions by means of prompt γ -ray measurements. *Applied Physics Letters*, 93(9):093506.
- [Testard I, 1985] Testard I, Dutrillaux B, S. L. (1985). Chromosomal aberrations induced in human lymphocytes by high-let irradiation. *Radiat Res Suppl.*, 8:S112–2.
- [Touati et al., 1997] Touati, A., Hervédu Penhoat, M., Bailly-Despiney, I., Gobert, F., Champion, C., Fayard, B., Abel, F., L'Hoir, A., Moulin, J., Sabatier, L., and Chetioui, A. (1997). Biological implication of atomic collisions at the molecular level. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 132(2):276–279.
- [Touati-A et al., 2002] Touati-A, du Penhoat-MA, H., Bailly-Despiney-I, Gobert-F, Champion-C, Fayard-B, Abel-F, L'Hoir-A, Moulin-J, Sabatier-L, and Chetioui-A (2002). Biological effects induced by k photo-ionisation in and near constituent atoms of dna. *Radiation-Protection-Dosimetry*, 99(1-4):83–4.
- [Urushibara et al., 2008] Urushibara, A., Shikazono, N., O'Neill, P., Fujii, K., Wada, S., and Yokoya, A. (2008). Let dependence of the yield of single-, double-strand breaks and base lesions in fully hydrated plasmid dna films by $4He^{2+}$ ion irradiation. *International Journal of Radiation Biology*, 84(1):23–33.
- [Wilson et al., 1946] Wilson, R. R. et al. (1946). Radiological use of fast protons. *Radiology*, 47(5):487–491.

C Curriculum vitæ

Étienne Testa

POSITION	Maître de conférences à l'université Claude Bernard Lyon 1		
ADRESSE	Institut de Physique Nucléaire de Lyon Université Lyon1 Campus de la Doua Bâtiment Paul Dirac 4 rue Enrico Fermi 69622 Villeurbanne Cedex	Phone: +33-472448147 E-mail: e.testa@ipnl.in2p3.fr	
INFORMATIONS PERSONNELLES	Né le 27 septembre 1977 à Mont Saint Aignan, Seine-Maritime, France		
FORMATION	<ul style="list-style-type: none">• Thèse, Université Lyon 1 “Claude Bernard” Octobre 2005 Titre : <i>Échange de charges et perte d'énergie d'ions lourds canalisés dans des cristaux de silicium</i>• Master2, Université de Grenoble “Joseph Fourier” Juillet 2002 Spécialité : <i>Physique subatomique</i>• École Centrale de Nantes Septembre 2001 Spécialité: <i>Génie atomique (CEA de Cadarache)</i>		
POSITIONS ACADÉMIQUES	<ul style="list-style-type: none">• Maître de conférences Depuis septembre 2006 Recherche : Institut de Physique Nucléaire de Lyon Enseignement : Département de physique de l'université Lyon 1• Aux. temp. de recherche et d'enseignement Septembre 2005 - septembre 2006 Recherche : Institut de Physique Nucléaire de Lyon Enseignement : Département de physique de l'université Lyon 1		
SÉJOURS DANS DES LAB. ÉTRANGERS	<ul style="list-style-type: none">• Instituto de Fisica, Rosario, Argentina Octobre 2004		
PUBLICATIONS AVEC COMITÉ DE LECTURE	<ul style="list-style-type: none">[1] G. Dedes, M. Pinto, D. Dauvergne, N. Freud, J. Krimmer, J. M. Létang, C. Ray, and E. Testa. Assessment and improvements of Geant4 hadronic models in the context of prompt-gamma hadrontherapy monitoring. <i>Physics in Medicine and Biology</i>, 59(7):1747, April 2014.[2] F Roellinghoff, A Benilov, D Dauvergne, G Dedes, N Freud, G Janssens, J Krimmer, J M Létang, M Pinto, D Prieels, C Ray, J Smeets, F Stichelbaut, and E Testa. Real-time proton beam range monitoring by means of prompt-gamma detection with a collimated camera. <i>Physics in Medicine and Biology</i>, 59(5):1327–1338, 2014.[3] C. Robert, G. Dedes, G. Battistoni, T. T. Böhlen, I. Buvat, F. Cerutti, M. P. W. Chin, A. Ferrari, P. Gueth, C. Kurz, L. Lestand, A. Mairani, G. Montarou, R. Nicolini, P. G. Ortega, K. Parodi, Y. Prezado, P. R. Sala, D. Sarrut, and E. Testa. Distributions of secondary particles in proton and carbon-ion therapy: a comparison between GATE/Geant4 and FLUKA monte carlo codes. <i>Physics in Medicine and Biology</i>, 58(9):2879, 2013.		

- [4] Petru Manescu, Hamid Ladjal, Joseph Azencot, Michael Beuve, Etienne Testa, and Behzad Shariat. Four-dimensional radiotherapeutic dose calculation using biomechanical respiratory motion description. *International journal of computer assisted radiology and surgery*, 2013. PMID: 23996090.
- [5] Xavier Lojacono, Marie-Helene Richard, Jean-Luc Ley, Etienne Testa, Cedric Ray, Nicolas Freud, Jean Michel Letang, Denis Dauvergne, Voichita Maxim, and Remy Prost. Low statistics reconstruction of the compton camera point spread function in 3D prompt- γ imaging of ion beam therapy. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 60(5):3355–3363, 2013.
- [6] P Gueth, D Dauvergne, N Freud, J M Létang, C Ray, E Testa, and D Sarrut. Machine learning-based patient specific prompt-gamma dose monitoring in proton therapy. *Physics in medicine and biology*, 58(13):4563–4577, 2013. PMID: 23771015.
- [7] M. H Richard, M. Dahoumane, D. Dauvergne, M. De Rydt, G. Dedes, N. Freud, J. Krimmer, J.-M. Letang, X. Lojacono, V. Maxim, G. Montarou, C. Ray, F. Roellinghoff, E. Testa, and A.H. Walenta. Design study of the absorber detector of a compton camera for on-line control in ion beam therapy. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 59(5):1850–1855, 2012.
- [8] P. Henriquet, E. Testa, M. Chevallier, D. Dauvergne, G. Dedes, N. Freud, J. Krimmer, J. M. Létang, C. Ray, M.-H. Richard, and F. Sauli. Interaction vertex imaging (IVI) for carbon ion therapy monitoring: a feasibility study. *Physics in Medicine and Biology*, 57(14):4655–4669, 2012.
- [9] F. Roellinghoff, M.-H. Richard, M. Chevallier, J. Constanzo, D. Dauvergne, N. Freud, P. Henriquet, F. Le Foulher, J.M. Létang, G. Montarou, C. Ray, E. Testa, M. Testa, and A.H. Walenta. Design of a compton camera for 3D prompt- γ imaging during ion beam therapy. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 648(Supplement 1):S20–S23, 2011.
- [10] M.-H. Richard, M. Chevallier, D. Dauvergne, N. Freud, P. Henriquet, F. Le Foulher, J. M. Létang, G. Montarou, C. Ray, F. Roellinghoff, E. Testa, M. Testa, and A. H. Walenta. Design guidelines for a double scattering compton camera for prompt- γ imaging during ion beam therapy: A monte carlo simulation study. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 58(1):87–94, 2011.
- [11] C. Ray, A. Bräuning-Demian, H. Bräuning, M. Chevallier, C. Cohen, D. Dauvergne, A. L’Hoir, C. Kozhuharov, D. Liesen, P. H. Mokler, J.-C. Poizat, Th. Stöhlker, E. Testa, and M. Toulemonde. Measurements of high energy loss rates of fast highly charged u ions channeled in thin silicon crystals. *Physical Review B*, 84(2):024119, 2011.
- [12] B. Braunn, M. Labalme, G. Ban, M. Chevallier, J. Colin, D. Cussol, D. Dauvergne, J.m. Fontbonne, F. Haas, A. Guertin, D. Lebhertz, F. Le Foulher, C. Pautard, C. Ray, M. Rousseau, M.d. Salsac, L. Stuttge, E. Testa, and M. Testa. Nuclear reaction measurements of 95MeV/u 12C interactions on PMMA for hadrontherapy. *Nuclear Instruments & Methods in Physics Research, Section B (Beam Interactions with Materials and Atoms)*, 269(22):2676–2684, 2011. 269.
- [13] M. Testa, M. Bajard, M. Chevallier, D. Dauvergne, N. Freud, P. Henriquet, S. Karkar, F. Le Foulher, J. M. Létang, R. Plescak, C. Ray, M.-H. Richard, D. Schardt, and E. Testa. Real-time monitoring of the bragg-peak position in ion therapy by means of single photon detection. *Radiation and Environmental Biophysics*, 49(3):337–343, 2010. PMID: 20352439.

- [14] F. Le Foulher, M. Bajard, M. Chevallier, D. Dauvergne, N. Freud, P. Henriquet, S. Karkar, J. M. Letang, L. Lestand, R. Plescak, C. Ray, D. Schardt, E. Testa, and M. Testa. Monte carlo simulations of prompt-gamma emission during carbon ion irradiation. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 57(5):2768–2772, 2010.
- [15] E. Testa, M. Bajard, M. Chevallier, D. Dauvergne, F. Le Foulher, N. Freud, J.M. Létang, J.C. Poizat, C. Ray, and M. Testa. Dose profile monitoring with carbon ions by means of prompt- γ measurements. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 267:993–996, 2009.
- [16] M. Beuve, A. Coliaux, D. Dabli, D. Dauvergne, B. Gervais, G. Montarou, and E. Testa. Statistical effects of dose deposition in track-structure modelling of radiobiology efficiency. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 267(6):983–988, 2009.
- [17] E. Testa, M. Bajard, M. Chevallier, D. Dauvergne, F. Le Foulher, N. Freud, J. M. Létang, J. C. Poizat, C. Ray, and M. Testa. Monitoring the bragg peak location of 73 MeV/u carbon ions by means of prompt γ -ray measurements. *Applied Physics Letters*, 93(9):093506–093506–3, 2008.
- [18] M. Morjean, D. Jacquet, J. L. Charvet, A. L’Hoir, M. Laget, M. Parlog, A. Chbihi, M. Chevallier, C. Cohen, D. Dauvergne, R. Dayras, A. Drouart, C. Escano-Rodriguez, J. D. Frankland, R. Kirsch, P. Lautesse, L. Nalpas, C. Ray, C. Schmitt, C. Stodel, L. Tassan-Got, E. Testa, and C. Volant. Fission time measurements: A new probe into superheavy element stability. *Physical Review Letters*, 101(7):072701, 2008.
- [19] E. Testa, P. N. Abufager, F. Bosch, A. Bräuning-Demian, H. Bräuning, M. Chevallier, C. Cohen, D. Dauvergne, A. Gumberidze, A. L’Hoir, R. Kirsch, C. Kozhuharov, D. Liesen, P. H. Mokler, J. C. Poizat, C. Ray, R. D. Rivarola, J. P. Rozet, Th. Stöhlker, S. Toleikis, M. Toulemonde, D. Vernhet, and P. Verma. Using channeling properties for studying the impact-parameter dependence of electron capture by 20-MeV/u uranium ions in a silicon crystal. *Physical Review A*, 76(6):062901, 2007.
- [20] E. Testa, D. Dauvergne, A. Brauning-Demian, F. Bosch, H. Brauning, M. Chevallier, C. Cohen, A. Gumberidze, S. Hagmann, and A. Lhoir. Electron gas polarization effect induced by heavy h-like ions of moderate velocities channeled in a silicon crystal. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 245(1):47–51, 2006.
- [21] A. L’Hoir, L. Adoui, F. Barrué, A. Billebaud, F. Bosch, A. Bräuning-Demian, H. Bräuning, A. Cassimi, M. Chevallier, C. Cohen, D. Dauvergne, C.E. Demonchy, L. Giot, R. Kirsch, A. Gumberidze, C. Kozhuharov, D. Liesen, W. Mittig, P.H. Mokler, S. Pita, J.-C. Poizat, C. Ray, P. Roussel-Chomaz, H. Rothard, J.-P. Rozet, Th. Stöhlker, M. Tarsien, E. Testa, S. Toleikis, M. Toulemonde, and D. Vernhet. Ion slowing down and charge exchange at small impact parameters selected by channeling: Superdensity effects. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 245(1):1–14, 2006.
- [22] D. Dauvergne, A. Bräuning-Demian, F. Bosch, H. Bräuning, M. Chevallier, C. Cohen, A. Gumberidze, A. L’Hoir, R. Kirsch, C. Kozhuharov, D. Liesen, P.H. Mokler, J.C. Poizat, C. Ray, Th. Stöhlker, M. Tarsien, E. Testa, S. Toleikis, and M. Toulemonde. Impact parameter dependent electron capture by decelerated u^{91+} ions at 20 MeV/u using crystal channeling conditions. *Nuclear Instruments*

ACTES DE
CONFÉRENCES

- [1] E. Testa, D. Dauvergne, G. Dedes, P. Force, N. Freud, B. Joly, J. Krimmer, J.M. Létang, L. Lestand, X. Lojacono, V. Maxim, G. Montarou, N. Pauna, R. Prost, C. Ray, M.-H. Richard, and F. Roellinghoff. Imaging system for QA: present status and future prospects. In *2nd NIRS-ETOILE symposium*, pages 134–142, Lyon, 2011.
- [2] E. Testa, M. Beuve, L. Chollier, and D. Dauvergne. Enjeux et défis de la modélisation de la dose biologique. In *MELUSYN*, 2011.
- [3] X. Lojacono, M.-H. Richard, C. Ray, D. Dauvergne, E. Testa, N. Freud, J. M. Létang, V. Maxim, and R. Prost. Image reconstruction for compton camera applied to 3D prompt imaging during ion beam therapy. In *IEEE TNS*, pages 3518 – 3521, 2011.
- [4] D. Dauvergne, M. Battaglia, G. Montarou, and E. Testa. New methods of real-time control imaging for ion therapy. pages 154–160, 2009.
- [5] D. Dauvergne, M. Chevallier, J. -C Poizat, C. Ray, A. Bräuning-Demian, F. Bosch, S. Hagmann, C. Kozhuharov, D. Liesen, P. H Mokler, Th Stöhlker, M. Tarisien, P. Verma, C. Cohen, A. L’Hoir, J. -P Rozet, H. Bräuning, A. Gumberidze, R. Kirsch, S. Toleikis, and M. Toulemonde. Impact parameter dependent charge exchange studies with channeled heavy ions. In *ICPEAC*, pages 539–547, 2005.

EXPOSÉS DANS DES
CONFÉRENCES
INTERNATIONALES

- [1] E. Testa and P. Dauvergne. Status review of ion therapy monitoring by means of prompt secondary radiation. In *Hadrontherapy Workshop, IEEE NSS-MIC*, Seoul, 2013.
- [2] E. Testa, L. Balleyguier, J. Baudot, D. Brons, G. Caponetto, N. Dahoumane, P. Dauvergne, J. Dedes, J.M. Deng, C. Della Negra, M. De Rydt, N. Freud, J. Krimmer, J. M. Létang, X. Lojacono, H. Mathez, V. Maxim, K. Parodi, M. Pinto, R. Prost, C. Ray, V. Reithinger, M.-H. Richard, I. Rinaldi, F. Roellinghoff, M. Winter, and Y. Zoccarato. Real-time online monitoring of the ion range by means of prompt secondary radiations. In *Hadrontherapy Workshop, IEEE NSS-MICC*, Anaheim, 2012.
- [3] E. Testa, M. Bajard, M. Chevallier, D. Dauvergne, G. Dedes, N. Freud, P. Henriquet, J. Krimmer, J.M. Létang, C. Ray, and M.H. Richard. Interaction vertex imaging for hadrontherapy monitoring: a feasibility study. In *ICTR-PHE*, Geneva, 2012.
- [4] E. Testa, D. Dauvergne, G. Dedes, P. Force, N. Freud, B. Joly, J. Krimmer, J.M. Létang, L. Lestand, X. Lojacono, V. Maxim, G. Montarou, N. Pauna, R. Prost, C. Ray, M.-H. Richard, and F. Roellinghoff. Imaging system for QA: present status and future prospects. In *2nd NIRS-ETOILE symposium*, pages 134–142, Lyon, 2011.
- [5] E. Testa, M. Beuve, L. Chollier, and D. Dauvergne. Enjeux et défis de la modélisation de la dose biologique. In *MELUSYN*, Lyon, 2011.
- [6] E. Testa, M. Bajard, M. Chevallier, D. Dauvergne, G. Dedes, N. Freud, P. Henriquet, J. Krimmer, J.M. Létang, C. Ray, and M.H. Richard. Interaction vertex imaging (IVI): a new method of real-time control imaging for carbon ion therapy. In *PTCOG*, Philadelphia, 2011.

- [7] E. Testa, L. Chollier, D. Dabli, D. Dauvergne, and G. Montarou. Modélisation des effets radiobiologiques pour l'hadronthérapie : étude du modèle de katz. In *CIRLAF*, Annecy, 2009.
- [8] E. Testa, M. Bajard, M. Chevallier, D. Dauvergne, F. Le Foulher, N. Freud, J.M. Létang, J.C. Poizat, C. Ray, and M. Testa. Dose profile monitoring with carbon ions by means of prompt-gamma measurements. In *SHIM*, Lyon, 2008.
- [9] E. Testa, D. Dauvergne, A. Bräuning-Demian, F. Bosch, H. Bräuning, M. Chevallier, C. Cohen, A. Gumberidze, S. Hagmann, A. L'Hoir, R. Kirsch, C. Kozhuharov, D. Liesen, P.H. Mokler, J.-C. Poizat, C. Ray, J.-P. Rozet, Th. Stöhlker, S. Toleikis, M. Toulemonde, and P. Verma. Deceleration of highly charged heavy ions in channeling conditions. In *ICACS*, Genova, 2004.

BREVETS

- An apparatus for particle therapy verification comprising a collimator with multiple preferably parallel openings, F. Roellinghoff, M. Pinto, E. Testa, N. Freud, J. Smeets, IBA (dépôt : 5 mai 2014)
- Procédé et dispositif de mesure en temps réel d'une dose locale lors du bombardement d'une cible par des hadrons au moyens des gamma prompts, brevet d'invention n°08 53038, E. Testa, C. Ray, N. Freud, CNRS (dépôt : 7 mai 2008)

RESPONSABILITÉS SCIENTIFIQUES

- Porteur du projet "Physique Cancer" "GammaDosi" 2013-2015
- Responsable du projet "Physique Cancer" "Protom" à l'IPNL 2010-2011

ENCADREMENTS DE THÈSES

- [1] B. Huisman. *Towards real-time treatment control in protontherapy using prompt-radiation imaging: simulation and system optimization*. PhD thesis, Supervision: 25%, 2016.
- [2] J.-L. Ley. *Development of a Compton camera prototype for hadrontherapy monitoring and medical imaging*. PhD thesis, Supervision: 25%, 2015.
- [3] M. Cunha. *Biophysics modelling of swift-ion impact to biological cells: application to hadrontherapy*. PhD thesis, Supervision: 40%, 2015.
- [4] M. Pinto. *Improvement of nuclear physics models and simulation acceleration in the context of hadrontherapy*. PhD thesis, Supervision: 50%, 2014.
- [5] V. Reithinger. *Étude expérimentale du contrôle du parcours des ions carbone lors d'une hadronthérapie par imagerie de vertex d'interaction*. PhD thesis, Supervision: 30%, 2014.
- [6] F. Roellinghoff. *Conception d'une caméra collimatée pour le contrôle de la protonthérapie*. PhD thesis, Supervision: 20%, 2013.
- [7] M.-H. Richard. *Conception d'une caméra Compton pour le contrôle en ligne en hadronthérapie*. PhD thesis, Supervision: 20%, 2012.
- [8] L. Chollier. *Modélisation biophysique de l'interaction d'ions rapides avec la matière biologique : application à l'hadronthérapie*. PhD thesis, Supervision: 40%, 2012.
- [9] P. Henriquet. *Étude du contrôle du parcours des ions carbone lors d'une hadronthérapie par détection de vertex*. PhD thesis, Supervision: 40%, 2011.
- [10] M. Testa. *Physical measurements for ion range verification in charged particle therapy*. PhD thesis, Supervision: 40%, 2010.

- [11] F. Le Foulher. *Simulations Monte Carlo et mesures de l'émission de prompts appliquées au contrôle en ligne en hadronthérapie*. PhD thesis, Supervision: 50%, 2010.

ENCADREMENTS DE STAGES

- [1] A. L. Pequegnot. Imagerie par reconstruction de vertex d'interactions nucléaires pour la hadronthérapie : simulation geant4 pour étudier l'apport de la mesure de l'énergie des protons secondaires sur la résolution de la caméra. Master1 (2 months), Supervision: 75%, May 2012.
- [2] B. Boitrelle. Conception d'une étude pédagogique de l'influence des diffusions des rayons gamma dans le patient sur la qualité d'une image TEP. Master1 (2 months), Supervision: 60%, May 2012.
- [3] T. J. Yao. Accélération de simulations de radiothérapie par outils de synthèse d'images. Master2 (6 months), Supervision: 25%, March 2012.
- [4] C. Merlin. Etalonnage d'une gamma-caméra utilisée en tant qu'absorbeur d'un démonstrateur de caméra compton. Master2 (6 months), Supervision: 50%, March 2012.
- [5] B. Teyssier. Modélisation et simulation de l'effet radiobiologique des ions dans le cadre de l'hadronthérapie. Licence3 (2 months), Supervision: 50%, February 2012.
- [6] R. Pascal. Modélisation biophysique des interactions de particules avec la matière vivante : Application aux traitements des tumeurs par hadronthérapie. Master2 (6 months), Supervision: 75%, March 2011.
- [7] C. Mancuso. Etude d'un collimateur convergent de caméra gamma collimatée pour le contrôle de l'hadronthérapie. Master1 (6 months), Supervision: 100%, March 2011.
- [8] L. Lestand. Étude de la faisabilité d'une TEP temps de vol pour le contrôle en temps réel du dépôt de dose en hadronthérapie. Master2 (6 months), Supervision: 80%, March 2009.
- [9] L. Chollier. Modélisation biophysique de l'interaction des ions de hautes énergies avec la matière vivante : application aux traitements de tumeurs par hadronthérapie. Master2 (6 months), Supervision: 50%, March 2009.
- [10] F. Le Foulher. Etude du contrôle de l'hadronthérapie par gamma-caméra. Master2 (6 months), Supervision: 50%, March 2007.

PRIX

Prix du jeune chercheur de la ville de Lyon (domaine des sciences et des technologies) 2010

TÂCHES D'EXPERTISE

- "Referee" de journaux internationaux : Nuclear Instrument And Methods et Medical Physics
- Participation à un comité de sélection d'un maître de conférences à Grenoble
- Évaluation de projets soumis à la "Foundation for Scientific Research Belgium"

ACTIVITÉS
D'ENSEIGNEMENT

Responsabilités d'UE (unité d'enseignement)

- M2 EAR et M2 SYVIC : Sûreté et radioprotection > 2011
- M1 Physique : Interactions particules-matière et détecteurs > 2012
- M1 Physique : Physique des réacteurs nucléaires 2009-2012
- M2 Physique Médicale : Simulations Monte Carlo et Analyse de Données 2006-2011

Le tableau suivant résume mes activités d'enseignement depuis mon recrutement en tant que maître de conférences.

Niveau	Formation	Intitulé	Type	Nb d'heures	Années	Commentaires
M2	Physique médicale	Outils de simulations et d'analyse de données	CM TP	5 15	2006-2011	Création du cours et des TP Geant4 et Gate
M2 pro	EAR	Énergies nucléaire et renouvelables	CM/TD	16	≥ 2006	Création du cours
		Interactions particules-matière et détecteurs		12	≥ 2006	
		Interactions particules-matière et détecteurs		16	≥ 2012	
M1	Physique	Réacteurs nucléaires	TD	16	2006-2012	Refonte du cours et des TD
	Génie biomédical	Physique des rayonnements ionisants		10	≥ 2006	Évolution du fascicule
		Traitement des signaux physiologiques	TD TP	12-18 12-36	2006-2011	Refonte du fascicule des TP
L3	Physique-chimie	Acquisitions et traitements informatisés	TP	29	≥ 2008	Refonte du fascicule des TP
L3	Physique	Sensibilisation à la vie professionnelle	TD	16	2006-2010	
L2		Méthodes numériques pour physiciens	CM TP	3 24-48	≥ 2006	Création du cours Création de 3 projets
L1	Informatique	Bases physique pour l'informatique	TD	19-57	2007 et 2013	Refonte du fascicule des TD
	Transversale	Permis de conduire informatique	TP	24	2006-2007	